

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. K. Bachmann

LANGZEITPROGNOSE
DER KORONAREN HERZKRANKHEIT
UNTER KONSERVATIVER BEHANDLUNG
IN ABHÄNGIGKEIT VON DER
PUMPFUNKTION DES LINKEN VENTRIKELS

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Hartwig Holzberger
aus Rothenburg o/T

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. K. Bachmann

LANGZEITPROGNOSE
DER KORONAREN HERZKRAKHEIT
UNTER KONSERVATIVER BEHANDLUNG
IN ABHÄNGIGKEIT VON DER
PUMPFUNKTION DES LINKEN VENTRIKELS

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Hartwig Holzberger
aus Rothenburg o/T

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten

Referent: Prof. Dr. K. Bachmann

Tag der mündlichen Prüfung: 09.02.1981

Inhaltsangabe

1. Einleitung
2. Patientengut und Methodik
 - 2.1. Patientenauswahl
 - 2.2. Revision der Basispopulation
 - 2.3. Untersuchungstechnik
 - 2.3.1. Koronarographie
 - 2.3.2. Quantitative Ventrikulographie
 - 2.3.3. Aneurysma
 - 2.3.4. Koronarscore
 - 2.4. Statistik
3. Ergebnisse
 - 3.1. Verteilung des Krankengutes
 - 3.1.1. Altersstruktur
 - 3.1.2. Die Auswurffraktion im Gesamtkollektiv
 - 3.1.3. Das Aneurysma und sein Einfluß auf die linksventrikuläre Pumpfunktion
 - 3.2. Langzeitprognosen, 5-Jahres-Absterbeordnungen (Aktuarialkurven)
 - 3.2.1. Gesamtmortalität, Mortalität in den Untergruppen K und $\emptyset$ P
 - 3.2.2. Absterbeordnungen in Abhängigkeit vom Lebensalter zum Zeitpunkt der angiographischen Diagnose
 - 3.2.3. Geschlecht
 - 3.2.4. Langzeitprognose in Abhängigkeit von der Auswurffraktion
 - 3.2.5. Langzeitprognose von Koronarkranken mit Akinesie, Dyskinesie und Aneurysma
 - 3.2.6. Synoptische Beurteilung von Auswurf-fraktion und Score

3.2.7. Prognoseindex

3.3. Zeitliche Zuordnung der Todesfälle
zur invasiven Diagnostik

4. Diskussion

5. Zusammenfassung

6. Literatur

1. Einleitung

Wenngleich heute nicht mehr von einer weltweiten Zunahme der Koronaren Herzkrankheit gesprochen werden kann und sich in den USA bereits eine Trendwende in den Mortalitäts- und Morbiditätsstatistiken abzeichnet, so bleiben Erkrankungen der Herzkranzgefäße und deren funktionell - strukturelle Rückwirkungen auf den Herzmuskel nach wie vor die häufigste Vitalbedrohung für Männer im mittleren und höheren Lebensalter.

Die erschreckenden Absterberaten an Koronarer Herz-erkrankung, wie sie aus den in den 60er Jahren publizierten Langzeitbeobachtungen bekannt geworden sind, werden heute mit Hinweis auf die Fortschritte in der Pharmakotherapie der Koronaren Herzerkrankung nicht mehr akzeptiert. (16,18,47)

Dies gilt besonders auch für den Vergleich konservativ behandelter Kollektive mit den Langzeitergebnissen nach direkter Myokard-Revaskularisation mittels aorto-koronaren Venenbypass. (3,12,13,14,15,16,18,28,29,30,31,32,38,39,40,43,45,48,49,59,60)

So wird vor allem von der Anwendung beta-adrenerger Blocker eine Kardioprotektion und damit eine wirksame Primär- und Sekundär-Prävention des Myokardinfarktes und darüber hinaus ein geringeres Risiko an elektrisch induzierten "sudden death" erwartet. (17)

In den von Emotionen, Hoffnungen und Spekulationen nicht freien Diskussion über den Einfluß koronar-chirurgischer Maßnahmen auf die Lebenserwartung und die Änderung der Spontanprognose durch "sympathische Modulation" durch β -Blocker erscheinen weitere Studien an medikamentös behandelten Koronarkranken optimiert.

Das von uns retrospektiv statistisch ausgewertete Krankengut erscheint im Hinblick auf die in Gang befindlichen Diskussion vor allem unter zwei Gesichtspunkten aufschlußreich.

Im Erfassungszeitraum von 1969 bis 1977 war bereits der heutige Standard aller medikamentösen Therapie mit Nitraten, β -Blockern, Ca-Antagonisten, Thrombocyten-Aggregationshemmern und Antikoagulantien erreicht. Die Langzeittherapiepläne wurden auf der Basis der koronarangiographischen und ventrikulographischen Befunde erstellt.

Bedeutsamer erscheint, daß das Krankengut aus einer Zeit der restriktiven Indikationsstellung zum aorto-koronaren Venenbypass stammt, einen statistisch auswertbaren Anteil von Patienten mit nicht realisierbarer Operationsindikation enthält und somit insgesamt in heutiger Sicht keine negative Auslese desolater Fälle von Koronarer Herzkrankheit darstellt.

Vielmehr handelt es sich um einen Querschnitt, der nach Zahl und Verteilung der Koronarkranken sehr wohl einem operablen Krankengut vergleichbar und zugleich repräsentativ für medikamentös behandelte Koronarkranke ist.

Die retrospektive statistische Untersuchung erfasst multifaktoriell eine große Anzahl praktisch relevanter Faktoren, wobei jedoch die linksventrikuläre Pumpfunktion als "Myokardfaktor" der Koronaren Herzerkrankung im Mittelpunkt der Betrachtung über die Langzeitprognose der Koronaren Herzkrankheit steht.

2. Patientengut und Methodik

2.1. Patientenauswahl

In der Zeit vom 1. Januar 1969 bis 31. Dezember 1976 wurde bei 5251 Patienten eine invasive Untersuchung einschließlich der Kontrastmitteldarstellung der Kranzgefäße und des linken Ventrikels vorgenommen. Auf Grund einer restriktiven Indikationsstellung zur direkten Myokardrevaskularisation war bei 849 Patienten mit hämodynamisch wirksamer Koronarer Herzerkrankung, d. h. mehr als 75 %iger Einengung in mindestens einem Koronargefäß, die Bypassoperation vor allem wegen Mehrgefäß-

erkrankungen und Einschränkungen der linksventrikulären Pumpfunktion als kontraindiziert beurteilt worden.

Der koronarchirurgische Eingriff war zwar einer zweiten Gruppe von 135 Koronarkranken empfohlen, jedoch von den Patienten nicht akzeptiert oder der Operationstermin nicht eingehalten worden.

Für die statistische Auswertung läßt sich somit das Gesamtkrankengut in zwei Gruppen unterteilen:

Gruppe K: Bei diesen Koronarkranken mußte auf Grund der invasiven Diagnostik zusammen mit der Herzkatheteruntersuchung und dem Elektrokardiogramm das Operationsrisiko als zu hoch bezeichnet und zum damaligen Zeitpunkt eine Kontraindikation hinsichtlich der direkten Myokardrevaskularisation ausgesprochen werden (Kontraindizierte: "K").

Gruppe ØP: Ein koronarchirurgischer Eingriff wäre bei diesen Koronarkranken mit einer mehr als 75 %igen Stenose mindestens eines Koronargefäßes auf Grund der Untersuchungsbefunde durchaus möglich gewesen. Jedoch verweigerten die Patienten unter dem Medieneinfluß, in dem die Kritik gegen die operative Behandlung überwiegt, anläßlich des ärztlichen Abschlußgespräches ihre Zustimmung oder nahmen den Operationstermin nicht in

Anspruch.

Im Gegensatz zu den Patienten der Gruppe K waren somit alle Kranken der Gruppe $\emptyset P$ an bypassfähigen Koronarstenosen erkrankt, doch wurden sie, und darauf bezieht sich die Gemeinsamkeit der beiden Gruppen, nach der Kontrastmitteluntersuchung der Herzkranzgefäße und des linken Ventrikels wie die Kranken der Gruppe K ausschließlich konservativ behandelt.

Den genannten Selektionskriterien wurde eine Basispopulation von 1036 konservativ behandelter Patienten mit hochgradig stenosierender und obliterierender Koronaren Herzerkrankung gerecht. Hiervon entfielen 877 Patienten auf die Gruppe K und 159 Kranke auf die Gruppe $\emptyset P$.

2.2. Revision der Basispopulation

Zu diesem Zeitpunkt war es nun erforderlich, durch eine Fragebogenaktion mit den Kranken Kontakt aufzunehmen oder Informationen über inzwischen Verstorbene und über deren Angehörige Angaben über Todesdatum und -ursache zu erhalten. Da bei 26 Patienten, von denen ausschließlich das Angiographiedatum bekannt war und deren Anschrift aus den Klinikunterlagen nicht ausreichend ermittelt werden konnte, eine für die statistische Auswertung erforderliche Datenerfassung

nicht möglich war, wurden diese aus dem Kollektiv genommen.

Neben einigen Fragen über die subjektiv empfundene Entwicklung des gesundheitlichen Befindens seit der Koronarangiographie, der medikamentösen Therapie und der quantitativen Beteiligung am Berufsleben vor bzw. nach der Untersuchung, war auch eine Frage nach einer etwa durchgeführten Herzoperation Inhalt des Fragebogens.

22 Patienten, darunter bemerkenswerterweise 10 Kontraindizierte, hatten sich in auswärtigen Kliniken einer Herzoperation (Bypass, Aneurysmektomie) unterzogen und schieden deshalb ebenfalls unberücksichtigt aus der Studie aus.

Die Daten von vier weiteren Patienten mußten ebenfalls unberücksichtigt bleiben, weil im Rahmen der Angiographie wegen des kritischen Koronarbefundes mit Ausschluß einer Operationsindikation auf ein Laevokardiogramm wegen der kardiotoxischen Kontrastmittelwirkung verzichtet worden war und deshalb die Langzeitprognose, in dieser Arbeit in Abhängigkeit von der Pumpfunktion, d.h. Auswurf fraktion des linken Ventrikels, in einer Parallelstudie (27) bezogen auf die Lokalisation des stenosierenden und obliterierenden Prozesse innerhalb des Koronarbaumes, nicht zu ermitteln war.

An alle in die Untersuchung integrierten Patienten wurden im Dezember 1977 die beschriebenen Fragebögen versandt, so daß mit Beginn des Jahres 1978 mit den ersten Antworten gerechnet und damit der Beobachtungszeitraum bis einschließlich 31.12.77 ausgedehnt werden konnte. Beginnend mit dem Tag der Angiographie erstreckte sich also die Beobachtungsdauer auf maximal 108 Monate.

Nachdem sich eine erste Rücklaufquote von etwas über 60 % abzeichnete, steigerte ein zweites und drittes Anschreiben die Gesamtquote auf überraschende 94,8 %. Das Schicksal der restlichen 5,2 % wurde telefonisch aufzuklären versucht. Dennoch verblieben 53 Patienten, über die nach Abschluß dieser Fragebogenaktion und der telefonischen Ermittlungen keine Informationen vorlagen. Als Grundlage der statistischen Analyse diente in diesen Fällen, meist im Ausland beheimatete Patienten oder Gastarbeiter, das Datum der letzten Kontrolle beim Hausarzt oder in der Klinik. Für 39 Patienten konnte trotz intensiver Nachforschungen bei den zuständigen Einwohnermeldeämtern keine Adresse in Erfahrung gebracht werden. Für die statistische Erhebung wurde nun das Datum ermittelt, an dem diese Patienten zum letzten Mal lebend - meist in einer der Universitätskliniken erschienen waren und beobachtet wurden.

Wurde hingegen das Todesdatum oder die - ursache eines Kranken von den Angehörigen nicht eindeutig mitgeteilt,

so wurden die Hausärzte nach telefonischer Kontaktaufnahme um ergänzende Auskünfte gebeten. Aber auch diese Maßnahmen brachten bei sechs Verstorbenen keine Klärung, da sie vor ihrem Ableben verzogen, die Praxen der betreuenden Ärzte aufgelöst oder diese selbst verstorben waren.

Nachdem diese Fragebogenaktion nach fünfmonatiger Dauer abgeschlossen, die Ausgangspopulation revidiert und die Zahl der verstorbenen erfasst war, stand die endgültige Zusammensetzung des Patientengutes fest: Insgesamt 984 Koronarkranke, 912 Männer und bemerkenswerterweise nur 72 Frauen (7,9 %) teilten sich in die beiden Gruppen auf.

Gruppe K (Kontraindizierte = "K") umfaßte 848 Personen, davon 65 (7,7 %) Frauen mit einem Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Angiographie von 56,5 Jahren (F), bzw. 52,4 Jahren (M). Der jüngste Patient war 28, der älteste 81 Jahre, das jüngste weibliche Mitglied dieses Kollektives 31 und das älteste 76 Jahre. Das Altersprofil zeigt Abbildung 1 .

In der Gruppe ØP (operable, aber nicht operierte = "ØP") fanden sich 135 Kranke, davon 7 (5,2%) Frauen.

Zum Zeitpunkt der Angiographie deckte sich das Durch-

ALTERSVERTEILUNG

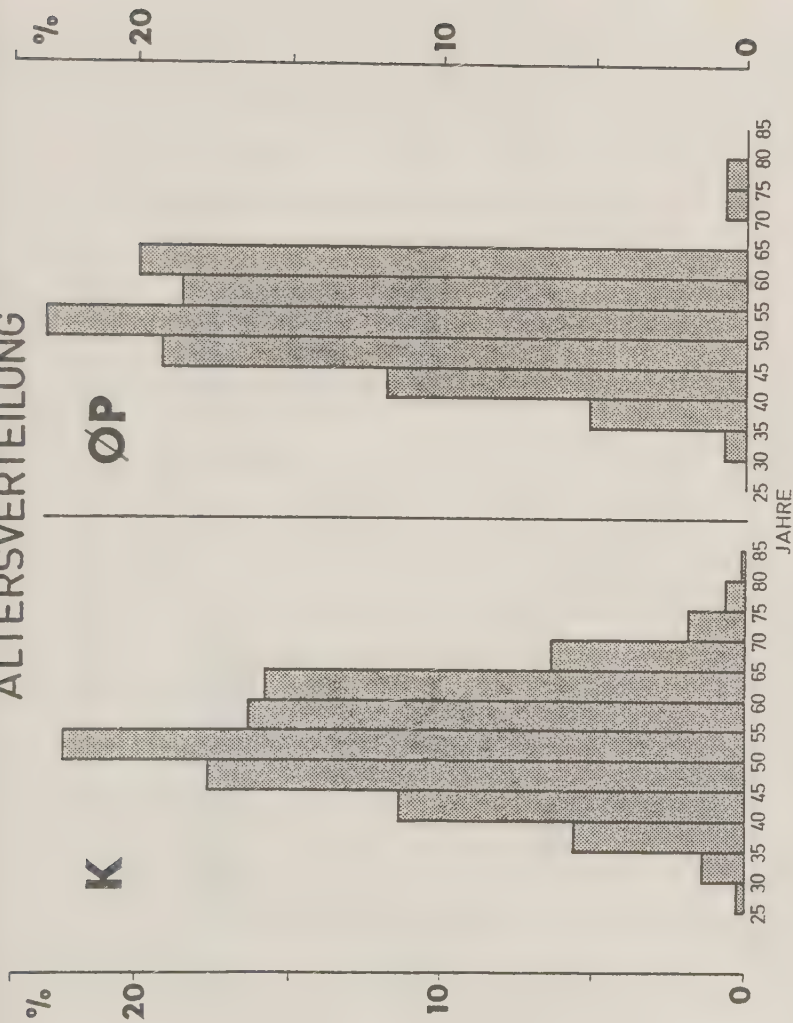


Abbildung 1: Altersverteilung der Studiengruppen "K" und "ØP"

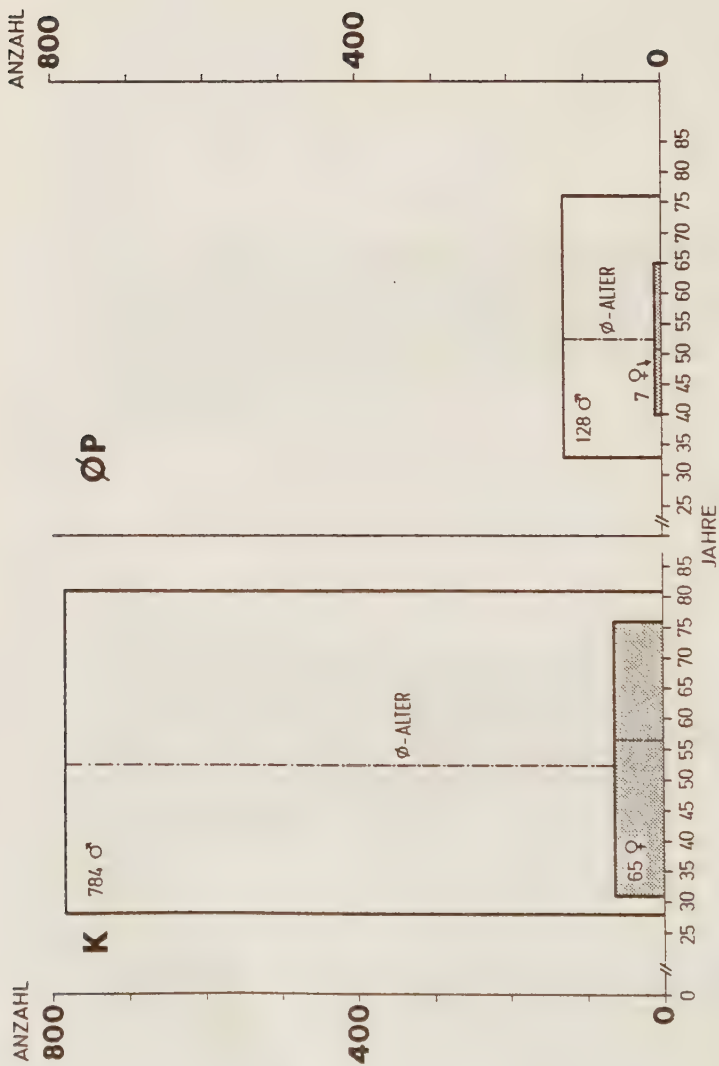


Abbildung 2: Altersgrenzen und Durchschnittsalter der Gruppen K und ØP

schnittsalter mit 52,1 Jahren mit dem der Gruppe K, während das Alter der Frauen im Durchschnitt um 5,6 Jahre niedriger als in der Kontragruppe und mit 50,9 Jahren sogar unter dem Niveau der Männer lag. So war auch die Bandbreite des Altersprofils geringer als in der Kontragruppe mit 33 bis 76 Jahren bei den Männern und 40 bis 64 Jahren bei den Frauen (Abb. 2).

2.3. Untersuchungstechnik

2.3.1. Koronarographie

Bei dem hier vorliegenden Patientengut erfolgte die Kontrastmitteluntersuchung der Kranzgefäße und des linken Ventrikels bevorzugt nach der Methode von SONES (55), seltener perkutan-transfemoral nach JUDKINS (36). Als Kontrastmittel fand 76 %iges Urografin Verwendung, das manuell oder, um beispielsweise bei Hochdruckkranken einen höheren Kontrastmitteldurchfluß zu erreichen, automatisch intrakoronar injiziert wurde (Menge: 12 - 16ml, Fluß: 4 ml/sek.).

Nach automatischer Injektion von 30 bis 45 ml (Flow: 8 - 10 ml/sek.) wurde monoplan in 30° rechtsschräger Position der linke Ventrikel dargestellt.

Der röntgenologischen Bildaufzeichnung diente eine

Bildverstärker-Fernsehkette mit einem von 17 cm auf 25 cm umschaltbaren Eingangsfeld (SIEMENS). Die Aufnahmen erfolgten mit einer 35 mm-Arriflex-Kamera bei einer Bildgeschwindigkeit von 30 bis 50 pro Sekunde, vereinzelt mit einer 70 mm- und 100 mm-Kamera.

Vor der Untersuchung erhielten alle Patienten 0,25 mg Strophantin und 12 mg Dexamethason und nach der Ventrikulographie 10 bis 20 ml 10 %iges Calcium intravenös. Bei der totalen Angiographie mit Kontrastmittelmengen von mehr als 200 ml wurde zusätzlich Lasix 5 bis 10 mg intravenös verabfolgt und Volumen substituiert (Rheomakrodex, 0,9 %ige NaCl-Lösung) (6).

2.3.2. Quantitative Ventrikulographie

Aus dem monoplan in 30° rechtsschräger Position aufgenommenen Ventrikulogramm wurde zunächst das enddiastolische Volumen (EDV / ml) und endsystolisches Volumen (ESV / ml) bestimmt, auf die Körperoberfläche bezogen und als enddiastolischer Volumenindex ($\text{EDVI}/\text{ml}/\text{m}^2$) und endsystolischer Volumenindex ($\text{ESVI}/\text{ml}/\text{m}^2$) berechnet.

Als wichtigster Parameter der linksventrikulären Pumpfunktion gilt die Auswurffraktion oder Ejection fraction (EF) .

Sie berechnet sich nach der Formel:

$$EF (\%) = \frac{EDV - CSV}{EDV} 100$$

Für die Langzeitbeobachtungen wurden drei Gruppen gebildet:

Gruppe I: normale linksventrikuläre Auswurf-
fraktion von 60% und darüber

Gruppe II: gering bis mäßig eingeschränkte Auswurf-
fraktion von 30 % bis 59 %

Gruppe III: kritische linksventrikuläre Auswurf-
fraktion von unter 30 %

Die Auswertung der Ventrikulogramme erfolgte computer-
gestützt mit dem VOLUMAT COMPACT (SIEMENS). Hierbei
wird das linksventrikuläre Angiogramm mit einer an
einem Monitor gekoppelten Kamera in ein Video-Signal
übertragen. Der Aufbau der Anlage ist in Abbildung 3
skizziert.

Der für die geometrische Verzeichnung erforderliche
Korrekturfaktor wurde bei Lage der Katheterspitze im
linken Ventrikel durch kraniokaudale Verschiebung des
Kathetertisches ermittelt.

Die Bestimmung der Absolutwerte der linksventrikulären
Volumina erfolgte nach der Flächen-Längen-Methode (24)
(Abb. 4).

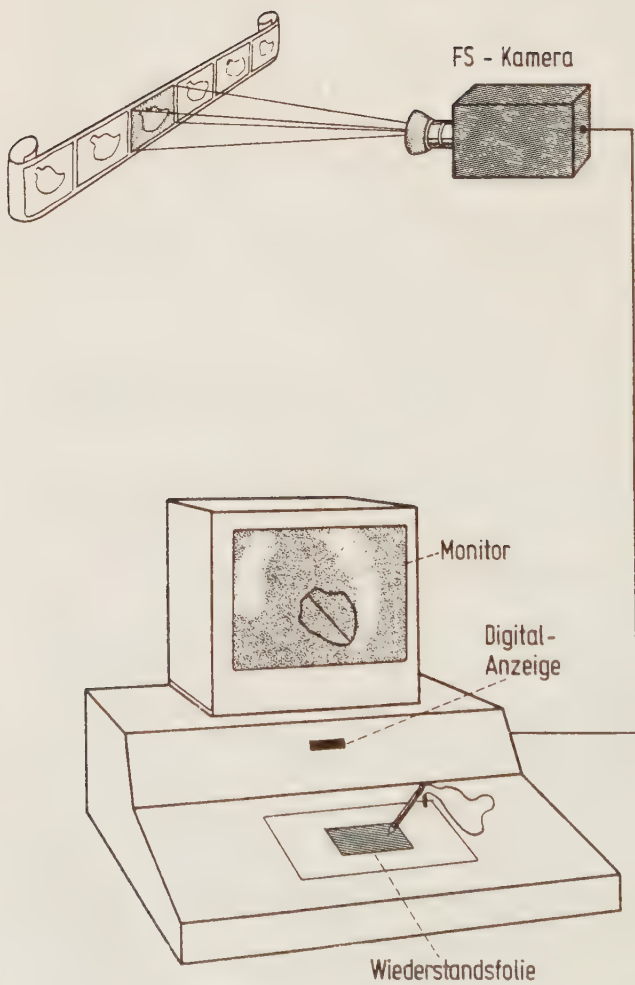


Abbildung 3



$$D = \frac{4}{\pi} \frac{A}{L}$$

$$V = \frac{\pi}{6} L D^2$$

$$\Rightarrow V = \frac{8}{3\pi} \frac{A^2}{L}$$

L = Längsachse, D = Querachse, A = Fläche

Abb.4: Bestimmung der linksventrikulären Volumina nach der Flächen-Längen-Methode nach DODGE (24)

2.3.3. Aneurysma

Ein Aneurysma wurde bei Auswertung der Laevokardiogramme dann angenommen, wenn sich die aneurysmatische Konfiguration der freien Wand des linken Ventrikels enddiastolisch oder endsystolisch gegenüber dem kontraktilen Restventrikel abgrenzen ließ.

Die Beurteilung des Ventrikulaneurysmas an der endsystolischen Ventrikelsilhouette läßt Patienten mit angedeuteter Akinesie oder Ventrikulaneurysma als funktionell gleichwertig erscheinen (7).

2.3.4. Koronarscore

Im Hinblick auf die Beurteilung der Langzeitprognose erfordert die Vielfalt von stenosierenden und obliterierenden Wandprozessen der Koronargefäße eine Auswertung, die die Ausdehnung, Lokalisation und Schweregrad der Koronarsklerose innerhalb der vier Arterien (Hauptstamm, Left anterior descending, Ramus circumflexus, Rechte Koronararterie) und den Versorgungstyp berücksichtigt. Dies erfolgte an Anlehnung an eine Empfehlung der American Heart Association (1) und von DE BAKEY (23) mittels eines Koronarscore, der damit einen groben Raster des Perfusionsdefizits darstellt, wodurch verschiedene Gruppen von Koronarkranken statistisch vergleichbar werden.

Allerdings erschien die Empfehlung des Committee for grading of coronary artery disease, American Heart Association (1), nicht ausreichend, da sie nach DE BAKEY (23) zwar die Einteilung der Gefäße in proximal, medial und distal beläßt, aber den für das Perfusionsareal entscheidenden Versorgungstyp nicht berücksichtigt. Um den für die Langzeitprognose ausschlaggebenden Perfusionsverhältnissen Rechnung zu tragen, haben wir den Versorgungstyp bei der Entwicklung des Koronarscore multiplikativ integriert (Abb.5, Tab.1).

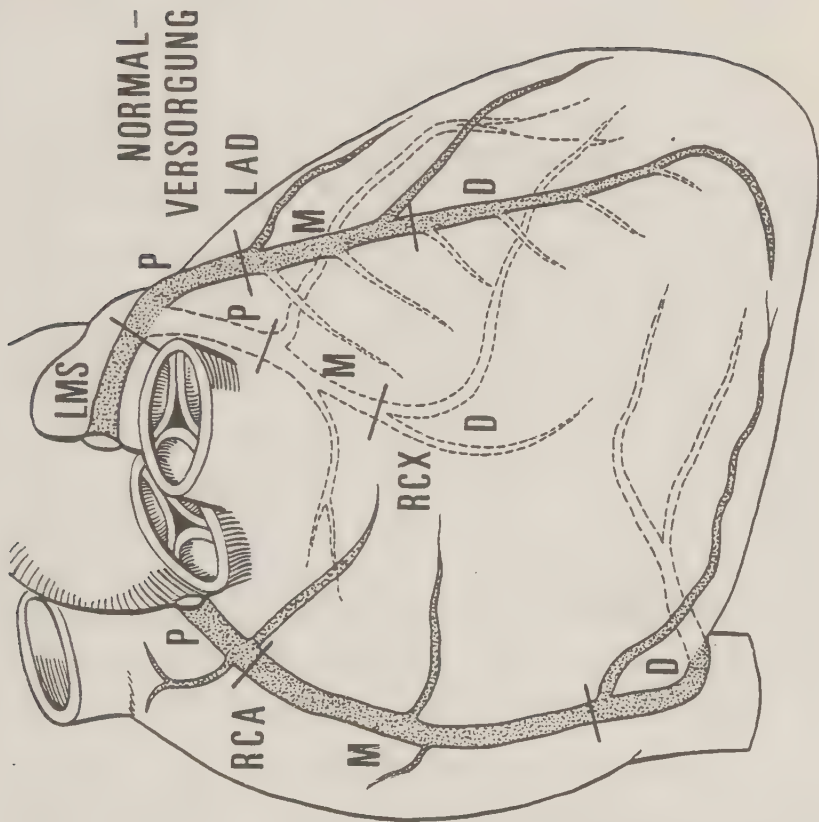


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Herzkranzarterien bei Normalversorgungstyp mit Einteilung in proximale (P), mediale (M) und distale Gefäßanschnitte.

RCA: Rechte Coronararterie
 LMS: Left main stem
 LAD: Left anterior descending
 RCX: Ramus circumflexus

Tabelle 1: Koronarscore
(modifiziert nach DE BAKEY und NYHA)

Stenose	bis 50%	51% - 75%	76% - 99%	100%
Faktor	I	II	III	IV

	Lokalisationsfaktoren		
<u>Normalversorgung</u>	Proximal	Medial	Distal
R C A	3	2	1
L M S	5	-	-
L A D	3	2	1
R C X	3	2	1
<u>Rechtsversorgung</u>			
R C A	4	3	2
L M S	4	-	-
L A D	3	2	1
R C X	2	1	0
<u>Linksversorgung</u>			
R C A	1	1	0
L M S	7	-	-
L A D	3	2	1
R C X	4	3	2

2.4. Statistik

Die Ergebnisse der Datengewinnung wurden in einem Erhebungsbogen (Abb.6) koordiniert und schließlich auf Lochkarten übertragen. Die Zusammenstellung der Einzeldaten, sowie die gesamte statistische Auswertung erfolgte durch Herrn Dr. C.Duhme (25) am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen (Direktor: Prof.Dr.L.Horbach). Die Verarbeitung der Daten geschah auf einer EDV-Anlage des Regionalen Rechenzentrums Erlangen mit einem Dreifachprozessor des Typs TR 440 der Firma CGK.

Die im folgenden dokumentierten Absterbeordnungen wurden ausnahmslos nach der Aktuarialmethode (9) errechnet, deren theoretisch mathematischen Grundlagen hier kurz erläutert sei :

Berechnung der kumulierten Überlebensraten und -kurven nach der "actuarial method" von BERKSON und GAGE (9,22,25)

Die Daten eines fest umrissenen Kollektives (hier: Patienten mit Koronarer Herzkrankheit, die im Zeitraum vom 1.1.1969 bis 31.12.1976 an der Medizinischen Poliklinik Erlangen angiographiert wurden) werden in einem definierten Beobachtungszeitraum (1.1.1969 bis 31.12.1977) ermittelt.

Erhebungsbogen: Koronare Herzkrankheit

Studiendauer: 1.1.69 - 31.12.77

1. Filmnummer											
2. Geschlecht: 1 = männlich, 2 = weiblich											
3. Alter bei Angiographie (in Jahren)											
4. Datum der Angiographie (Eintrittsdatum)	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">Tag</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">Monat</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">Jahr</td> <td colspan="2"></td> </tr> </table>						Tag	Monat	Jahr		
Tag	Monat	Jahr									
5. Austrittsdatum:	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>										
- Datum des Studienendes - Todesdatum - Datum der letzten Beobachtung (lebend)											
6. Kennung des Austrittsdatums:											
1 = lebend bei Studienende 2 = verstorben 3 = aus Beobachtung ausgeschieden											
7. Todesursache: 0 = lebt noch 1 = kardial											
2 = nicht kardial 3 = unbekannt											
8. Gruppenzuteilung:											
1 = Gruppe K 2 = Gruppe ØP											
1 = kein Aneurysma 2 = Aneurysma											
1 = keine Umgehungskreisläufe 2 = Umgehungskreisläufe											
9. Versorgungstyp: 1 = normal, 2 = rechts, 3 = links											
10. Koronargefäße											
RCA (Rechte Koronararterie)											
LMS (Left main stenosis)											
LAD (Left anterior descending)											
RCA (Ramus circumflexus)											
0 = nicht betroffen											
1 = sklerosiert											
11. Koronarscore											
12. Auswurf fraktion (in %)											

Abbildung 6

Weiterhin erforderlich für die Berechnung der Überlebenszeiten ist die Definition eines Startpunktes, d.h. eines Stichtages oder Eintrittsdatums (hier: Datum der Angiographie), eines Austrittsdatums und eine Kennung des Austrittsdatums. Diese Kennung charakterisiert das Austrittsdatum als

- a) Datum des Studienendes, falls der Patient zu diesem Zeitpunkt lebt,
- b) Todesdatum, falls der Patient bis Studienende verstorben ist,
- c) Datum der letzten Beobachtung, an dem der Patient noch lebte, anschließend aber aus der Beobachtung ausschied, d.h. es ist also nicht definitiv bekannt, ob der Patient den gesamten Zeitraum der Studie überlebte.

Diesen Zusammenhang verdeutlicht ein Beispiel für acht Patienten (Abb.7):

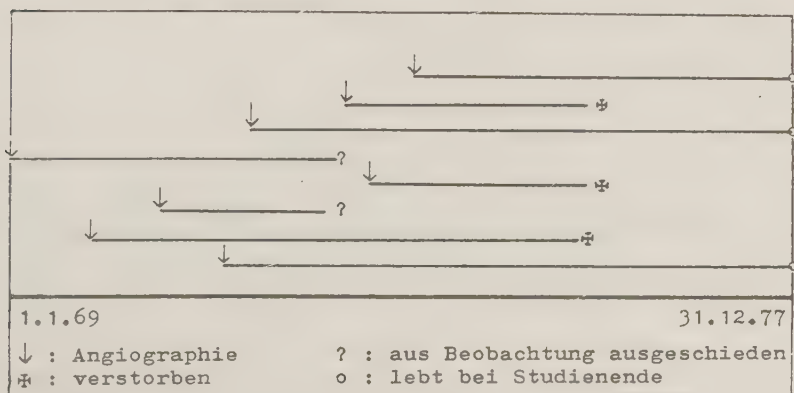


Abbildung 7

In diesem Beispiel sind acht Patienten dargestellt, die zwischen dem 1.1.69 und dem 31.12.76 angiographiert und anschließend beobachtet wurden. Von diesen acht Kranken lebten noch drei am Ende der Studie, drei verstarben im Beobachtungszeitraum und zwei schieden vorzeitig aus der Beobachtung aus.

Die Beobachtungsintervalle der Patienten wurden synchronisiert, in der Art, daß der Tag der Angiographie als gemeinsamer Startpunkt zu der Zeit 0 den Beginn der Verlaufsbeobachtung charakterisiert. Wurden die Einzelergebnisse der Studie dann in Vektorform von diesem Punkt aus aufgetragen, so stellte dieses Diagramm (Abb.8) die Grundlage prognostischer Überlegungen dar.

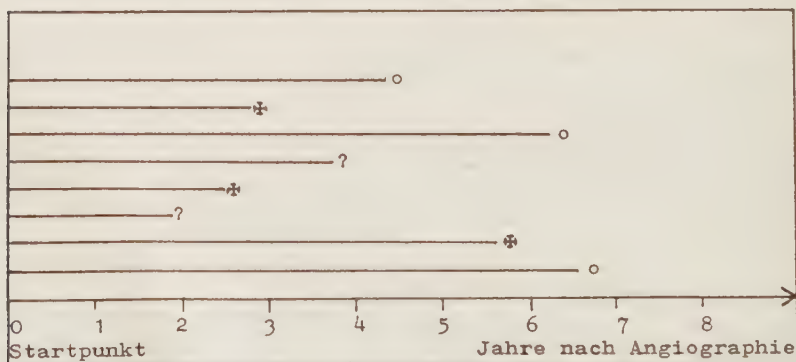


Abbildung 8

Der Beobachtungszeitraum unterteilte sich in Zeitintervalle, wobei als Zeiteinheiten Monate bzw. Jahre gewählt wurden.

Aufgrund der beobachteten Fälle ließen sich dann folgende Daten feststellen:

(es gilt jeweils $i = 1, \dots, N$)

x_i untere Grenze des i -ten Zeitintervalls

v_i Überlebende bis x_i

d_i Gestorbene im Intervall $[x_i, x_{i+1})$

u_i aus der Beobachtung Ausgeschiedene im Intervall

$[x_i, x_{i+1})$

w_i bei Beendigung der Studie Überlebende im Intervall

$[x_i, x_{i+1})$

Mit Hilfe dieser Daten wurden folgende Größen berechnet, die schrittweise zur kumulierten Überlebensrate führten:

$e_i = v_i - \frac{1}{2} (u_i + w_i)$ effektive Anzahl der Patienten
($i = 1, \dots, N$) im Intervall $[x_i, x_{i+1})$

$q_i = d_i / e_i$ Sterbewahrscheinlichkeit
($i = 1, \dots, N$) im Intervall $[x_i, x_{i+1})$

$p_i = 1 - q_i$ Überlebenswahrscheinlichkeit
 $(i = 1, \dots, N)$ im Intervall $[x_i, x_{i+1})$

$F_i = p_{i-1} \cdot F_{i-1}$ Kumulierte Überlebensrate nach
 $(i = 2, \dots, N)$ $i - 1$ Zeitintervallen

Schließlich wurden für die Überlebensraten zu bestimmten kennzeichnenden Zeiten, hier 3 und 5 Jahre, die 95 % Vertrauensgrenzen angegeben. Dazu wurden die Standardabweichung $S(F_i)$ der kumulierten Überlebensrate F_i nach der Gleichung

$$S(F_i) = \sqrt{F_i^2 \sum_{k=1}^{i-1} \frac{q_k}{e_k p_k}}$$

berechnet. Somit konnten die 95 % Vertrauensgrenzen angegeben werden zu

$$(-2 S(F_i) + F_i, F_i + 2 S(F_i))$$

Vergleich zweier Absterbeordnungen

Gleichartige Absterbeordnungen, d.h. die kumulierten Überlebensraten F_{i1} und F_{i2} zweier Absterbeordnungen, wurden miteinander verglichen. Anhand der nachfolgenden Formeln wurden Differenz und Konfidenzintervall bestimmt.

a) Differenz: $F = F_{i1} - F_{i2}$

b) Effektiver Stichprobenumfang:

$$E_j = F_{ij} (1 - F_{ij}) / ST_i^2 \quad \text{mit } j = 1, 2$$

wobei ST_j die entsprechenden Standardabweichungen,

d.h. $ST_j = S(F_{ij})$, waren.

c) Schätzwert für F_{i1} , F_{i2} unter der Annahme der Nullhypothese:

$$PP = (F_{i1} E_1 + F_{i2} E_2) / (E_1 + E_2)$$

d) Konfidenzintervall

$$G_{1,2} = F \pm 2 \sqrt{PP (1 - PP) (1/E_1 + 1/E_2)}$$

Galt dann $0 \in [G_1, G_2]$, so waren weniger als 5 % der zufallsbedingten Differenzwerte von 0 verschieden.

Die beiden Hauptgruppen der Studie, Gruppe K und Gruppe $\emptyset P$, boten zahlreiche Möglichkeiten, Untergruppen zu bilden und diese bezüglich ihrer Determinanten zu vergleichen.

Mit weitergehender Differenzierung der Basisgrößen nahm aber der Umfang der zugehörigen Kollektive ab, so daß einer statistischen Auswertung im Interesse verlässlicher Aussagen ab einer Besetzungszahl unter 10 Grenzen gesetzt waren.

Dies geschah bei der $\emptyset P$ -Gruppe mit einer Ausgangsbesetzung von 135 Kranken zwangsläufig häufiger als bei Teilkollektiven der K-Gruppe (849 Patienten).

3. Ergebnisse

Die Fragebogenaktion und telefonischen Nachfragen ergaben folgendes grobe Raster der Langzeitprognose:

Im Zeitraum vom 1. Januar 1969 bis 31. Dezember 1977 waren von den 984 Patienten dieser retrospektiven Studie 247 (25,1%) verstorben. Als Todesursache konnte bei 215 Patienten ein unmittelbarer Zusammenhang mit der Koronaren Herzerkrankung ermittelt werden, während bei 26 Kranken der Tod auf Grund andersartiger Krankheiten eintrat, wobei allerdings bei 9 Kranken eine Antikoagulantienblutung oder Thromboembolie als Folge der Behandlung oder Sekundärkomplikation aufgetreten ist (Tab.2).

Tabelle 2: Nicht primär koronare Todesursachen bei 984 Patienten mit Koronarer Herzkrankheit (KHK)
Gruppe 1: Behandlungskomplikationen bei KHK

1	Antikoagulantienblutung	7
	Arterielle Embolien	2
	Aneurysma dissecans (Aorta abdominalis)	1
2	Tumoren	7
	Operationen	3
	Hepatitis	1
	Lebercirrhose	1
	Leukämie	1
	Perforierte Appendix	1
	Pneumonie	1
	Suizid	1
	Sonstige	6

3.1. Verteilung des Krankengutes

3.1.1. Altersstruktur

In der Altersverteilung zeigten die 784 Männer und 65 (7,7 %) Frauen der Gruppe K, abgesehen von einer geringfügig größeren Bandbreite (Abb.2), keine grundsätzlichen Unterschiede, verglichen mit den 128 Männern und 7 (5,2 %) Frauen der $\emptyset$ P-Gruppe. Der Altersdurchschnitt differierte mit 52,7 Jahren (K-Gruppe) und 52,1 Jahren ($\emptyset$ P-Gruppe) nur um ein halbes Jahr. Während das Durchschnittsalter der Frauen in der Kontra-Gruppe 4,1 Jahre über dem der Männer (52,4 Jahre) lag, waren die Frauen in der $\emptyset$ P-Gruppe durchschnittlich 1,3 Jahre jünger als die Männer (52,1 Jahre). Diese unwesentlichen Altersunterschiede zwischen den einzelnen Kollektiven können bei der statistischen Aussage über die Langzeitprognose der Koronaren Herzerkrankung unberücksichtigt bleiben.

3.1.2. Die Auswurffraktion im Gesamtkollektiv

Für das Gesamtkollektiv berechnet sich die links-ventrikuläre Auswurffraktion zu 64,2 % im Normbereich, wobei die Einzelwerte zwischen 9 % und 95 % variieren.

In der Gruppe K liegt die durchschnittliche Auswurf-

fraktion mit 63,5 % gering unter dem Wert der Gruppe $\emptyset$ P (68,5 %), wobei der Unterschied durch einen Vergleichstest, durchgeführt als T-Test (Behrens-Fischer-Problem) approx. nach WELCH, eine Irrtumswahrscheinlichkeit von nur 1 % zuläßt. Dieser Unterschied ist vorwiegend dadurch zu erklären, daß in dem Beobachtungszeitraum die kritische linksventrikuläre Pumpfunktionsstörung als Kontra-Indikation der Bypass-Operation galt. Für die spätere Betrachtung homogener Untergruppen hat dieser Unterschied der K- und $\emptyset$ P-Gruppe keinen Einfluß.

3.1.3. Das Aneurysma und sein Einfluß auf die linksventrikuläre Pumpfunktion

Im Gesamtkollektiv wurden 355 Koronarkranke mit Aneurysma gefunden, wobei 322 in der K-Gruppe und 33 in der $\emptyset$ P-Gruppe vertreten waren (Tab.3).

Erwartungsgemäß bedeutet der Befund eines linksventrikulären Aneurysmas im Vergleich mit Patienten ohne Aneurysma mit im Mittel normaler Auswurffrac-tion regelhaft eine Einschränkung der Auswurffrac-tion, die im Durchschnit-t bei der K-Gruppe und der $\emptyset$ P-Gruppe bei 56 % bzw. 47 % liegt (Tab.3).

Tabelle 3: Anzahl der Patienten ohne und mit Aneurysma innerhalb der Studiengruppen K und ØP mit den zugehörigen Durchschnittsauswurffrac-tionen

	ohne Aneurysma		mit Aneurysma	
	n	EF (%)	n	EF (%)
Gruppe K	527	67	322	56
Gruppe ØP	102	75	33	47

3.2. Langzeitprognosen, 5-Jahres-Absterbeordnungen (Aktuarialkurven)

Nach Abschluß dieser Studie, deren Beobachtungsdauer sich vom 1.1.1969 bis 31.12.1977 erstreckte, waren 247 der 984 Koronarkranken verstorben, davon 216 der 849 Patienten, bei denen keine Operationsindikation gestellt worden war und 31 der 135 Kranken, die eine mögliche operative Behandlung ihrer Koronargefäß-erkrankung nicht wahrgenommen hatten.

3.2.1. Gesamtmortalität, Mortalität in den

Untergruppen K und ØP

Die 5-Jahres-Überlebensrate des Gesamtkollektives beträgt 68,5 %, wobei die operablen Koronarkranken entsprechend der Abbildung 10 mit 72,9 % gegenüber 67,9 % der K-Gruppe mit günstigeren Langzeitprognosen erscheinen. Doch ist dieser Unterschied auf Grund der großen Streuung statistisch nicht zu sichern. (Abb. 9)

Im einzelnen ist der Kurve der kumulierten Überlebensraten zu entnehmen, daß 10,1 % der medikamentös behandelten Koronarkranken des Kollektives K und 7,9 % des Kollektives ØP am Ende des ersten Jahres nach angiographischer Diagnosestellung nicht mehr am Leben sind.

Für die 3-Jahres-Grenzen ergeben sich kumulative Überlebensraten von 86,2 %, bzw. 80,5 %.

Der Vergleich der Absterbeordnungen von Gruppe K und Gruppe ØP läßt ein 95 % Konfidenzintervall nicht zu. Somit ist es, begründet durch den Verlauf und die statistische Signifikanzberechnung der Absterbeordnungen, zulässig, beide Kollektive hinsichtlich der konservativen Therapie als ein Population zu betrachten und als Kontrollgruppe für chirurgisch versorgte Kollektive heranzuziehen.

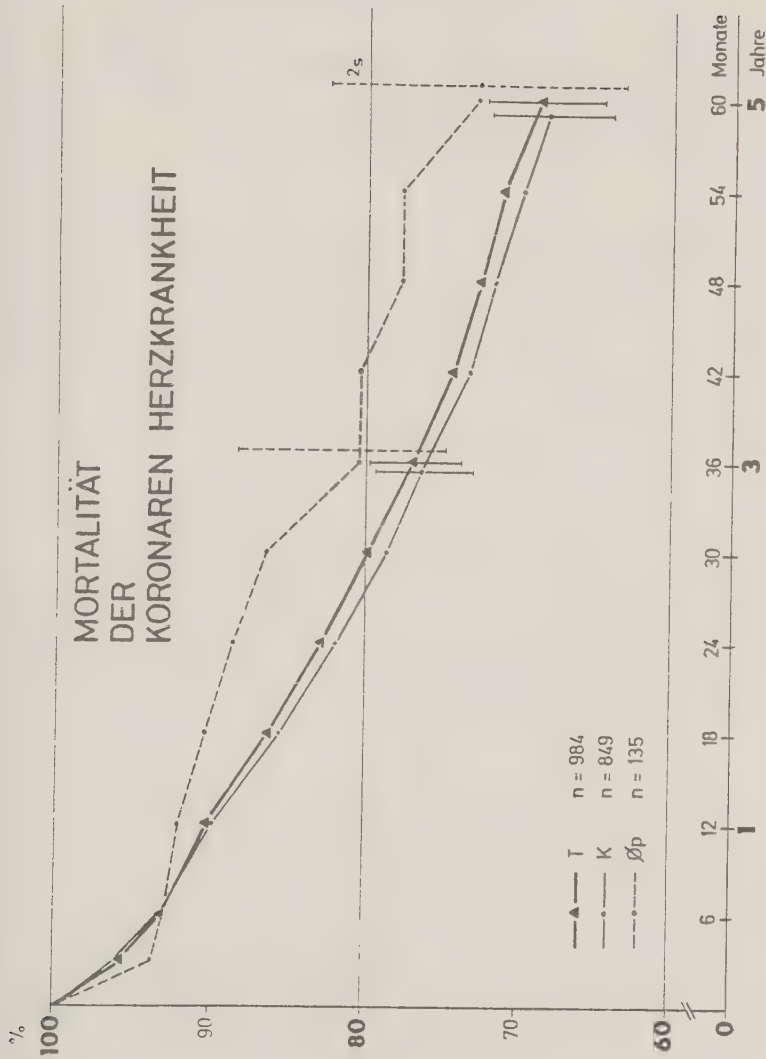


Abbildung 9: Kumulative Überlebensraten von 984 Koronarkranken und der Untergruppen K (Operation kontraindiziert) und Øp (operable, aber nicht operierte Koronarkranke)

3.2.2. Absterbeordnungen in Abhängigkeit vom Lebensalter zum Zeitpunkt der angiographischen Diagnose

Die Frage der Altersabhängigkeit der Absterberaten wird an zwei Altersgruppen geprüft, deren Klassengrenzen von 30 bis 44 und von 45 bis 59 Jahren reichen.

In der Gruppe der "jugendlichen" Koronarkranken mit einem Alter von 30 bis 44 Jahren befinden sich 157 Patienten (18,5 % der K-Gruppe), während die Gruppe der 45 bis 59 jährigen mit 479 Patienten (entsprechend 56,4 % der K-Gruppe) besetzt ist.

Die 3- und 5-Jahreswerte der kumulierten Überlebensraten sind in der K-Gruppe beim Vergleich der beiden Altersklassen mit einem p von 0,05 als statistisch signifikant gesichert. Dagegen läßt sich in der ØP-Gruppe eine Altersabhängigkeit nicht feststellen. (Abb.10)

Diese Unterschiede waren zu erwarten, da naturgemäß der Schweregrad und die Ausdehnung der koronaren Gefäßveränderungen und die konsekutive Schädigung des linksventrikulären Myokards zunehmen. Die günstigere Langzeitprognose "jugendlicher" Koronarkranker reflektiert somit den geringeren Schweregrad der Koronaren Herzkrankung und ist nicht altersspezifisch.

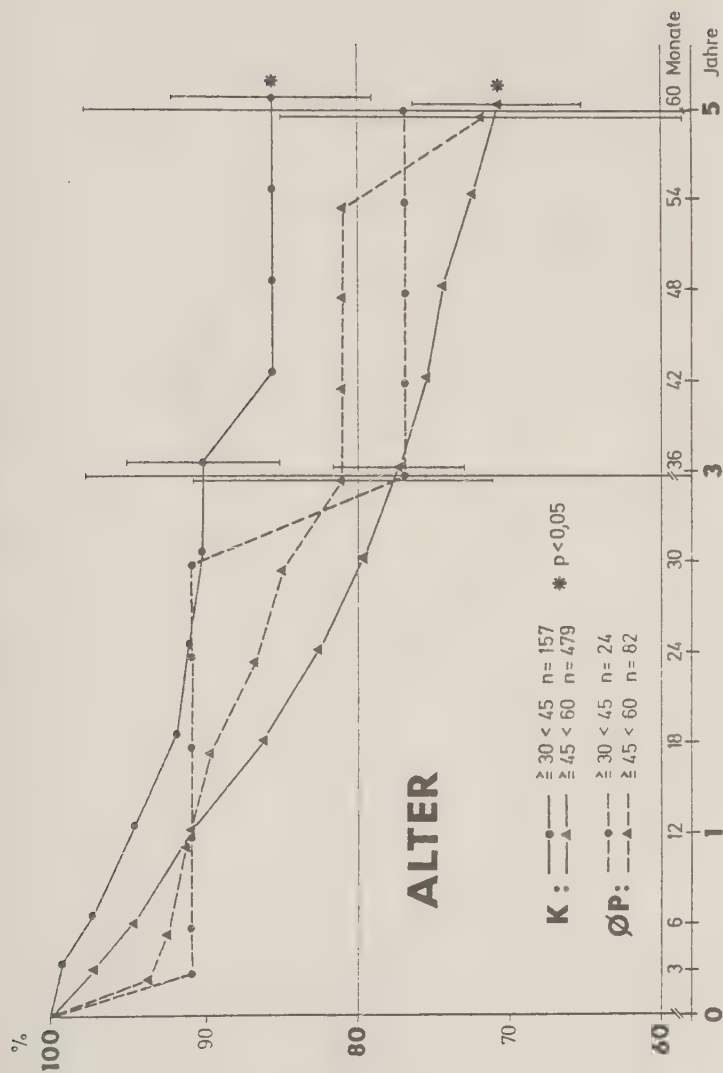


Abbildung 10: 5-Jahres-Überlebensraten in zwei Altersgruppen von 30 bis 44 Jahren und 45 bis 59 Jahren in den beiden Untergruppen K und ØP

Dies bestätigt sich bei Betrachtung röntgenanatomisch, im Hinblick auf die Koronargefäßerkrankung und Pumpfunktion, einheitlicher Gruppen verschiedenen Alters (Abb.11).

In Abbildung 11 stimmen die 5-Jahres-Absterberaten von 30- bis 44-jährigen Koronarkranken mit denen von 45- bis 59-jährigen mit gleichem Koronarscore von 21 bis 40 und eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion mit einer Auswurf fraktion von 30 % bis 59 % überein.

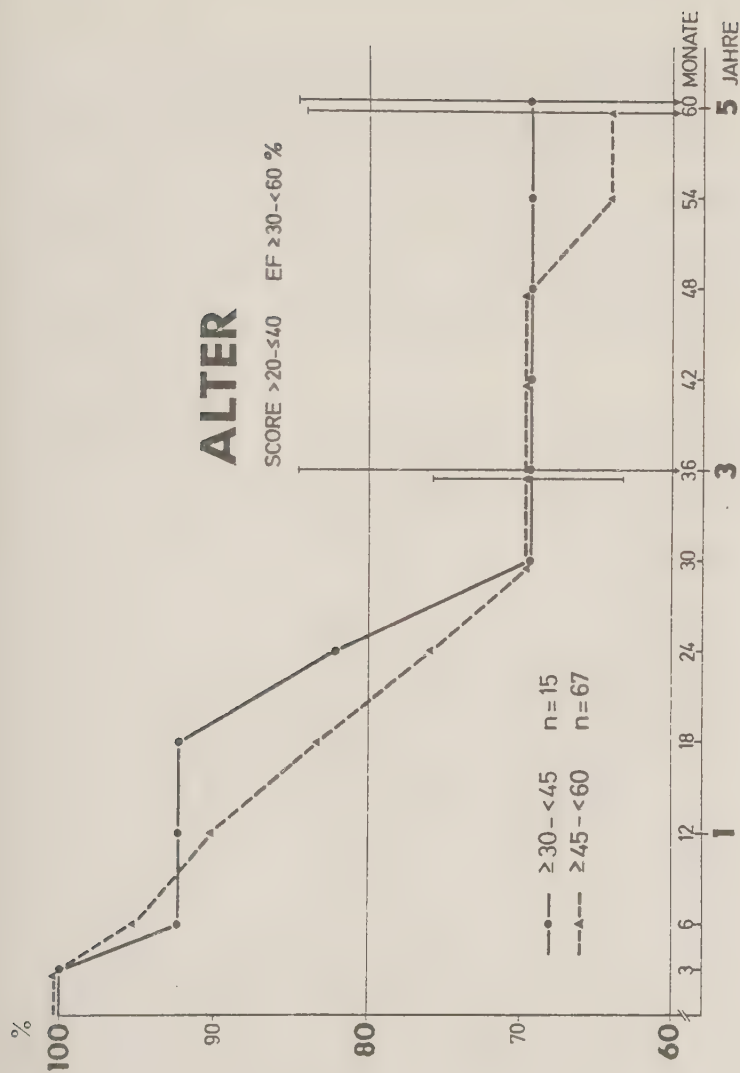


Abbildung 11: Kumulative 5-Jahres-Überlebensraten in zwei Altersgruppen mit vergleichbarem Schweregrad der Koronaren Herzkrankung

3.2.3. Geschlecht

Innerhalb der Studie zeigt die Geschlechtsverteilung von 912 : 72 eine noch stärkere Dominanz des männlichen Geschlechtes als in der Normalbevölkerung (1790 : 267) (56). Zurückhaltendes Überweisen der Frauen zur invasiven Diagnostik ist hierfür anzuschuldigen. Getrennt nach Studiengruppen ist der Anteil der Frauen mit 7,7 % (K) und 5,2 % (ØP) nicht wesentlich verschieden.

Die geschlechtsspezifische Betrachtung der Actuarial-Kurven berücksichtigt nur die Gruppe der Patienten ohne Operationsindikation, da die ØP-Gruppe nach 3 und 5 Jahren mit zu wenig Frauen (n= 2, bzw. 1) besetzt ist.

Die kumulativen Überlebensraten der K-Gruppe zeigen bei annähernd gleichem Altersdurchschnitt keine Geschlechtsunterschiede. So betragen die kumulativen 5-Jahres-Überlebensraten für die Männer 67,8 % und für die Frauen 68,5 % (Abb.12).

GESCHLECHT

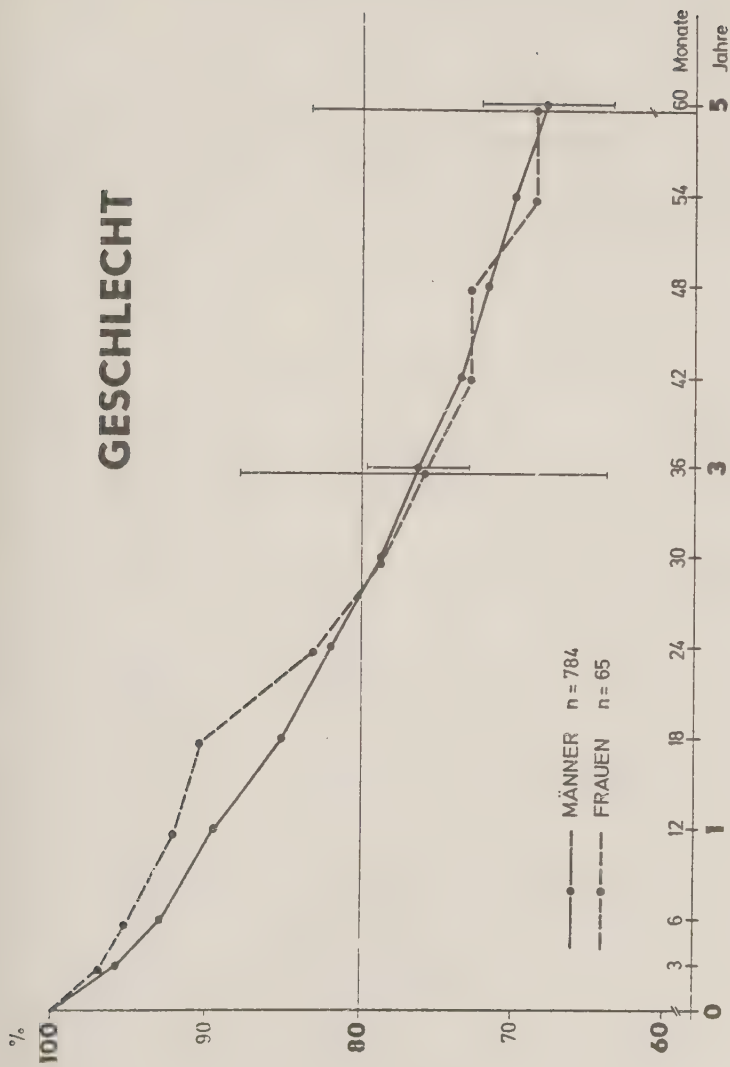


Abbildung 12: Kumulierte 5-Jahres-Überlebensraten bei 784 Männern (Durchschnittsalter: 52,4 Jahre) und 65 Frauen (Durchschnittsalter: 56,5 Jahre) der K-Gruppe mit hochgradig stenosierender und obliterierender koronärer Herzkrankung

3.2.4. Langzeitprognose in Abhängigkeit von der Auswurffraktion

Die Betrachtung der Langzeitprognosen von konservativ behandelter Koronarkrankter erfolgt unter dem Gesichtspunkt der linksventrikulären Auswurffraktion in drei Funktionsgruppen:

Gruppe I umfaßt alle Patienten mit uneingeschränkter Pumpfunktion und Auswurffraktionswerten von 60 % und darüber,

Gruppe II Patienten mit gering bis mäßiggradiger Einschränkung der Auswurffraktion von 30 % bis 59 % und

Gruppe III Koronarkranke mit kritisch verminderter Auswurffraktion unter 30 %.

Für diese drei Funktionsgruppen ergeben sich im Gesamtkollektiv 3- bzw. 5-Jahres-Überlebensraten von 86,4 %, 63,9 %, 44,3 % bzw. 79,7 %, 55,6 %, 20,6 %.

Die entsprechenden Werte für die K-Gruppe liegen gering über bzw. unter denen der ØP-Gruppe (Tab.4).

Tabelle 4: 3- und 5-Jahres-Überlebensraten (3- bzw. 5-) in den drei Auswurffraktionsgruppen innerhalb der Studienkollektive K und $\emptyset P$
((!) = wegen zu geringer Besetzung dieser Gruppen konnte keine Auswertung erfolgen)

K	3-	5-	$\emptyset P$	3-	5-
I	86,6	80,1	I	85,3	77,2
II	63,0	54,6	II	69,5	62,2
III	44,3	20,6	III	(!)	(!)

Die Kurven der kumulierten Überlebensraten ergeben zweifelsfrei die Abhängigkeit der Langzeitprognose von der linksventrikulären Pumpfunktion und damit vom "Myokardfaktor" der Koronaren Herzerkrankung mit einer Varietät der 5-Jahres-Sterblichkeit von im Mittel 20,3 % bei normaler Auswurffraktion und 79,4 % bei Kranken mit Reduktion der Auswurffraktion unter 30 % (Abb.13).

Die unterschiedliche Langzeitprognose der Funktionsklassen I und II in der $\emptyset P$ -Gruppe konnte gesichert werden. Die Funktionsklasse III fehlt in der Abb. 13, weil in dem Beobachtungszeitraum eine kritische Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion in der Regel zur absoluten Kontraindikation für eine operative Behandlung zählte.

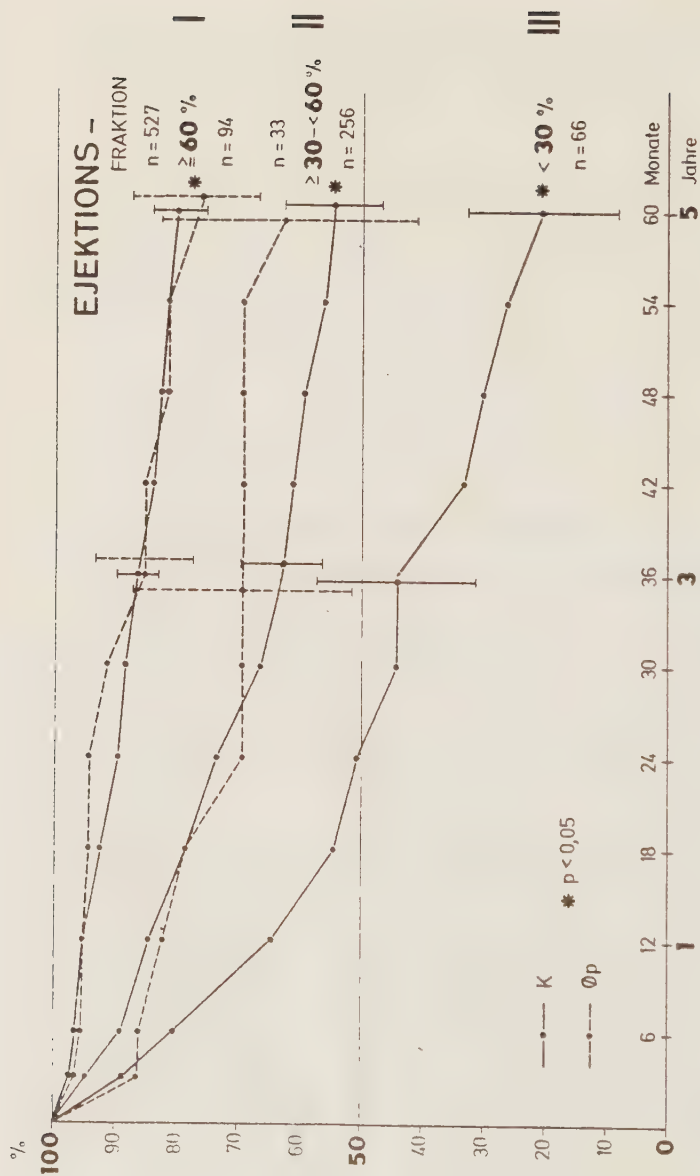


Abbildung 13: 3- und 5-Jahres-Überlebensraten in den Auswurfgruppen I, II und III innerhalb der Studienkollektive K und Øp

3.2.5. Langzeitprognose von Koronarkranken mit Akinesie, Dyskinesie und Aneurysma

Die 5-Jahres-Absterberaten lassen klar erkennen, daß der Befund eines Aneurysmas per se die Langzeitprognose nicht beeinflusst, sondern diese vielmehr von der durch das Aneurysma herbeigeführten Pumpfunktionstörung bestimmt wird.

Dem Unterschied in der $\emptyset$ P-Gruppe liegen unterschiedliche Auswurffraktionen zugrunde, wobei die Langzeitprognose statistisch nicht unterschiedlich ist. Dies zeigt die Abbildung 14.

Bei Betrachtung der Langzeitprognose von Koronarkranken mit linksventrikulären Aneurysma und Auswurffraktionswerten unter 30 % stellt sich eine 3-Jahres-Überlebensrate von 45,6 % dar und nur einer der 30 Patienten überlebte die 5-Jahres-Grenze.

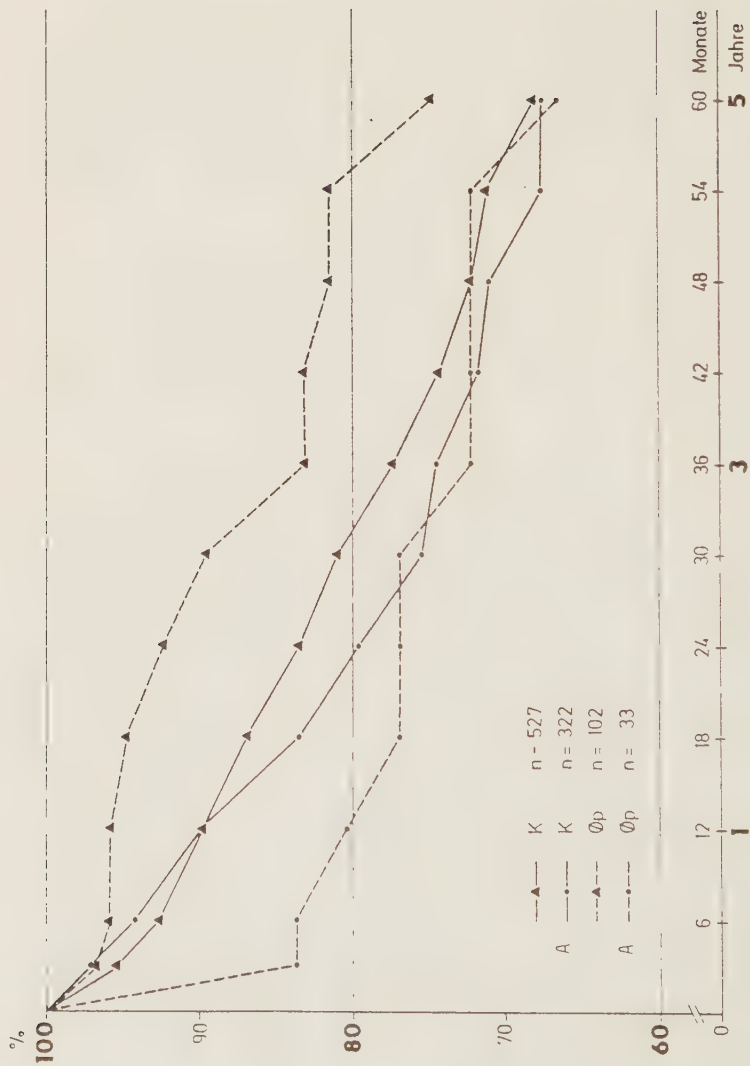


Abbildung 14: Kumulative 5-Jahres-Überlebensraten bei Koronarkranken ohne und mit Akinesie, Dyskinesie oder Aneurysma des linken Ventrikels (A = Patienten mit Akinesie, Dyskinesie oder Aneurysma)

3.2.6. Synoptische Beurteilung von Auswurffraktion und Score

Bezieht man die in der Parallelstudie (27) durch einen Koronarscore bezüglich Schwere, Ausdehnung und Lokalisation definierte Koronare Herzkrankheit mit ein, so ergeben sich Actuarial-Kurven, welche die additive negative Auswirkung von Pumpfunktion und Koronarer Herzerkrankung auf die Langzeitprognose erkennen lassen (Gruppe I: Score ≤ 20 , Gruppe II: Score $> 21 - \leq 40$, Gruppe III: Score > 40) (Abb. 15).

So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei normaler linksventrikulärer Pumpfunktion und einem Koronarscore bis 20 89,2 %. Sie nimmt mit gleicher Pumpfunktion, aber einem Koronarscore zwischen 21 und 40 auf 77,7 % ab, während in der höchsten Scoregruppe über 40 die 5-Jahres-Überlebensraten nur noch 63,1 % betragen.

Gleichsinnig wirkt sich die Zunahme des Koronarscore auch in der Gruppe mit gering bis mäßiger Einschränkung der Auswurffraktion und in der Gruppe mit kritisch reduzierter Auswurffraktion aus. Die entsprechenden Überlebensraten betragen 71,1 %, 57,3 %, 36,4 % bzw. (!), 25,4 % 11,4 % (!= diese Gruppe konnte wegen zu geringer Besetzung nicht ausgewertet werden).

EJEKSIONSFRAKTION UND SCORE

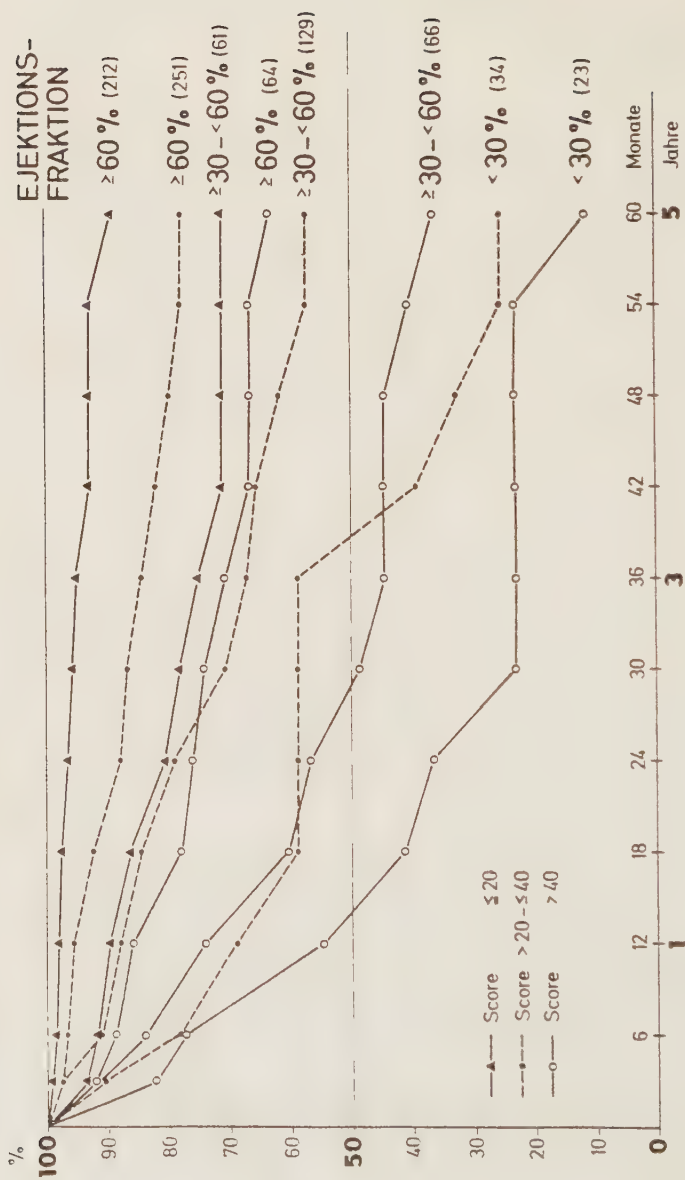


Abbildung 15: Synoptische Beurteilung von linksventrikulärer Auswurfraction und Score im Hinblick auf die Langzeitprognose Koronarkranker

Die histographische Zusammenstellung der 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Auswurf fraktion und dem Koronarscore läßt diese beiden Faktoren als wesentliche Determinanten der Langzeitprognose noch deutlicher werden. (Abb. 16)

So beträgt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten in der niedrigen Scoregruppe und mit normaler Auswurf fraktion des linken Ventrikels 89,2 %, während ein hoher Koronarscore von mehr als 40 und Einschränkung der Auswurf fraktion auf unter 30 % mit einer 5-Jahres-Absterberate von 88,6 % belastet ist, oder mit anderen Worten, in der einen Gruppe ist der Anteil der Lebenden so groß wie der Anteil der Verstorbenen in der anderen Gruppe.

KORONARE HERZKRANKHEIT

5 - JAHRES - ÜBERLEBENSRATE

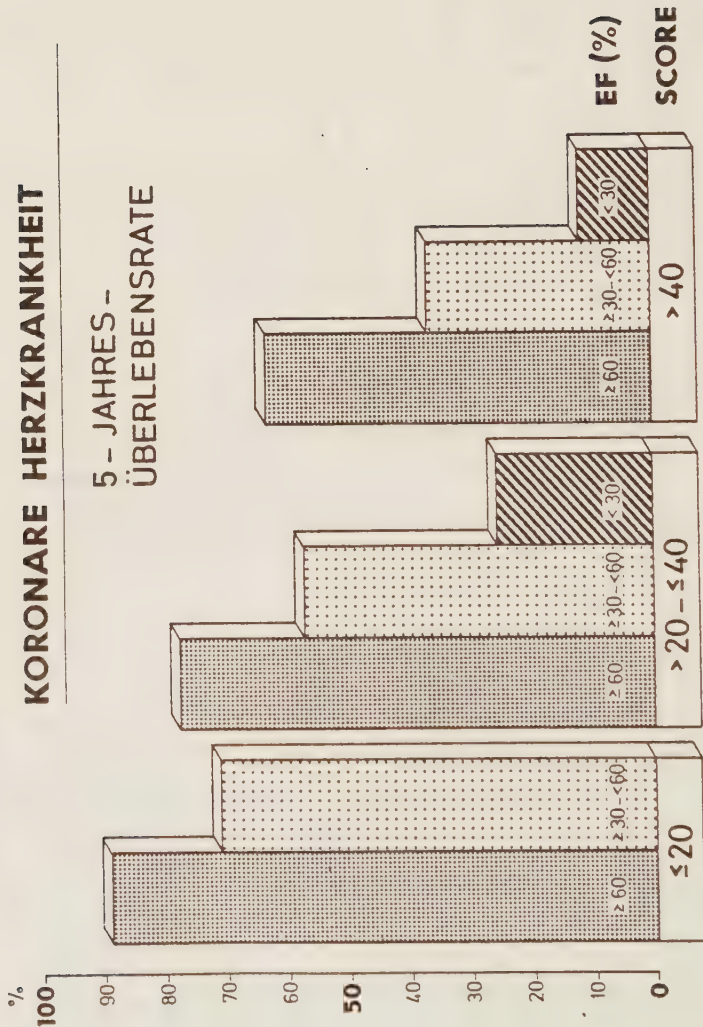


Abbildung 16: Histogramm der kumulativen 5-Jahres-Überlebensraten von 975 Patienten in Abhängigkeit von Auswurfraction und Koronarscore

3.2.7. Prognoseindex

Aus dem additiven Einfluß des Koronarscore und der linksventrikulären Pumpfunktion auf die Langzeitprognose der Koronaren Herzerkrankung ergibt sich folgerichtig ein aus diesen beiden angiographischen Parametern gebildeter Prognoseindex, dem die Klassifizierung der Koronarkranken in Score-Gruppen und Auswurf-fraktions-Gruppen zugrundeliegt (Tab.5)

In der Skala der Prognoseindices von 1 bis 6 nimmt die 5-Jahres-Überlebensrate ausgehend von der Normalbevölkerung mit Index 1 bei 93,6 % auf 11,4 % bei einem Index von 6 ab, der Koronarkranke mit hochgradig stenosierender und obliterierender Drei- bis Vier-Gefäßerkrankung und kritischer Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion auf 30 % und weniger identifiziert.

Tabelle 5: Prognoseindex, (!) = Normalbevölkerung

5-Jahres überlebensrate	Score- gruppe		EF- gruppe		Koronarer Prognose-Index
93,6 % (!)	0	+	I	=	1
89,2 %	I	+	I	=	2
77,7 %	II	+	I	=	3
71,1 %	I	+	II	=	3
63,1 %	III	+	I	=	4
57,3 %	II	+	II	=	4
36,4 %	III	+	II	=	5
25,4 %	II	+	III	=	5
11,4 %	III	+	III	=	6

3.3. Zeitliche Zuordnung der Todesfälle zur invasiven Diagnostik

Das Histogramm der Abbildung 17 zeigt im gesamten Beobachtungszeitraum von maximal 108 Monaten die Anzahl der Verstorbenen je Halbjahr nach Koronarangiographie. Alle 247 Sterbefälle aus dem Gesamtkollektiv der Studie von 984 Kranken sind berücksichtigt. Im ersten Halbjahr nach Angiographie hat die Mortalität mit 60 Verstorbenen (24,3%) ihren höchsten Wert. Nach mathematisch statistischen Methoden erfolgte eine Kurvenanpassung an das Säulendiagramm der Abbildung 17, die als Funktion formal-mathematisch die Mortalität als "Absterbekurve" angenähert beschreibt. Aus der rechnerischen Aufbereitung der Halbjahressummenwerte resultiert die Gleichung

$$y = 55,2 e^{-0,21 \times} .$$

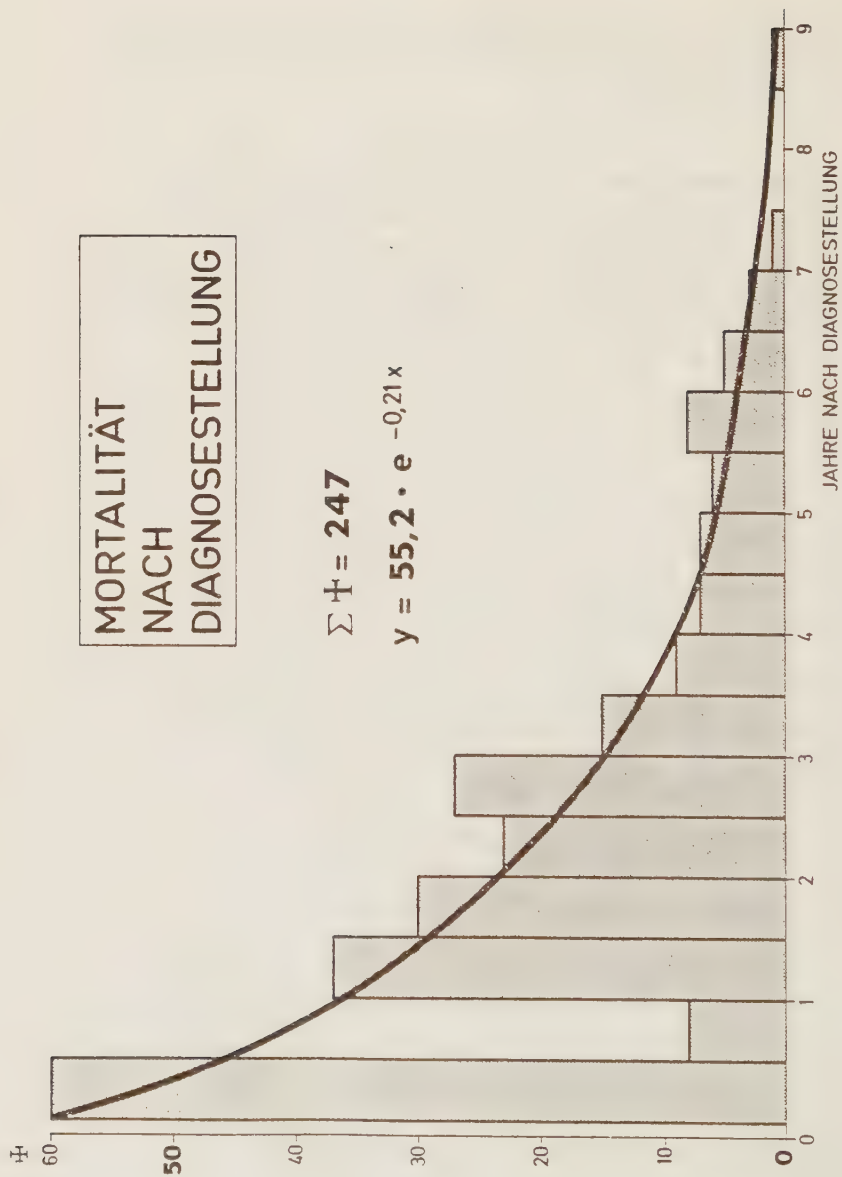


Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung und e-Funktion der Mortalität an Koronarer Herzkrankung in zeitlicher Zuordnung zur Koronarangiographie

4. Diskussion

Statistisch sind für retrospektive und prospektive Verlaufsbeobachtungen eine Reihe von Voraussetzungen zu fordern, die in der vorgelegten Studie erfüllt sind. Das Gesamt-Krankengut liegt mit 984 Patienten weit über der von LICHTLEN (40) geforderten Grenze von 200 Kranken, die Überlebensrate wurde nicht nur aktuarisch, sondern auch kumulativ bestimmt und die Gesamtpopulation, wie auch die Mehrzahl der Untergruppen, darf als homogen beurteilt werden. Trotzdem können auch kleinere Besetzungszahlen durchaus repräsentativ und aussagekräftig sein. Aktuarial-Kurven, deren 2 σ -Intervall-Werte zwischen 20 und 40 % oder darüber annehmen, weisen meist Fallzahlen unter 100 auf und bleiben in unserer Studie weitgehend unberücksichtigt.

Obwohl die tatsächliche Beobachtungsdauer nicht bei allen Patienten 5 Jahre betrug, können durch die anerkannte Methode der Erstellung von kumulierten Überlebensraten nach BERKSON und GAGE (9) und wegen der hohen Besetzungszahlen die angeführten 5-Jahres-Überlebensziffern als zuverlässig und gesichert angesehen werden. Somit ist unsere retrospektive Langzeitstudie der kumulativen 5-Jahres-Überlebensraten in statistischer Sicht den bisher in der Literatur publizierten Studien

zumindest gleichwertig (BRUSCHKE (14,15), BURGGRAF (18), HAMMERMEISTER (29), HARRIS (32), LICHTLEN (39,40), PARKER (47), PROUDFIT (49), STEINBRUNN (57)).

Die operative Behandlung der koronaren Herzerkrankung durch direkte Myokardrevaskularisation erscheint nur dann sinnvoll, wenn Koronarstenosen oder der kollateral versorgte Koronarverschluß proximal in haemodynamisch bedeutsamen Koronararterien gelegen sind und große Areale vitalen Myokards versorgen, so daß die Überbrückung durch Venentransplantate oder die A.mammaria interna die Koronarreserve normalisiert, den Infarkt verhindert und vitales Myokard erhält. Die Operationsindikation schließt Patienten mit diffuser, bis in die Peripherie reichender Koronarsklerose mit diffuser Myokardfibrose des linken Ventrikels aus. Unter diesen Gesichtspunkten der Operationsindikation war zunächst davon auszugehen, daß die 135 primär operationsfähigen, später jedoch nicht operierten Patienten, bei differenzierter Verlaufsbeobachtung bessere Langzeitergebnisse zeitigen würden, als die 849 Probanden, die nicht zuletzt aufgrund der restriktiven Indikationsstellung von dem aortokoronaren Venenbypass ausgeschlossen worden waren. Diese Annahme bestätigte sich jedoch Überraschenderweise nicht. Nachdem beide Kollektive, die Patienten ohne Operationsindikation und die operablen, jedoch nicht

operierten Kranken, keinen gesonderten Selektionskriterien unterlagen, beide Gruppen konservativ gleich behandelt worden waren und auch keine signifikanten Unterschiede in der gesamten Mortalität erkennen ließen, war es zulässig, die Absterbeordnungen für alle 984 Koronarkranken gemeinsam zu erstellen und beide Kollektive im Hinblick auf die Fragestellung des Spontanverlaufs der Koronaren Herzerkrankung unter medikamentöser Behandlung als eine gemeinsame Population zu betrachten.

Die Langzeitprognose dieses Gesamtkollektives stimmt mit einer kumulativen 5-Jahres-Überlebensrate von 68,5 % mit den Ergebnissen der bereits zitierten Studien gut überein. (BRUSCHKE (14), BURGGRAPH und PARKER (18), LICHTLEN (39), STEINBRUNN (57)). So konnte BURGGRAPH (18) für 259 nicht operierte Patienten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 73,0 % angeben und LICHTLEN (39) berichtet über eine kumulative 5-Jahres-Überlebensrate von 75,4 % bei 244 Koronarkranken. Im Vergleich mit unseren 984 Koronarkranken hatten die 590 Patienten in der Studie von BRUSCHKE (14) mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 64,4 % eine etwas ungünstigere Langzeitprognose.

Kürzere Verlaufsbeobachtungen, wie die von GROSS (28) über 2 bis 3 Jahre, ergeben mit 77,6 % 3-Jahres-Überlebensraten, die den Zahlen in unserer Studie zu diesem Zeitpunkt entsprechen.

Der Hinweis auf die Altersabhängigkeit der Absterberaten von BRUSCHKE (15) zeigt sich auch in unserem Krankengut, das für Koronarkranke unter 45 Jahren eine kumulative 5-Jahres-Überlebensrate von 85,5 % und für Patienten über 44 Jahren 70,8 % ergibt. Bei genauer Analyse der Daten stellt sich jedoch heraus, daß der negative Einfluß des Lebensalters auf die Langzeitprognose durch die unterschiedlichen Schweregrade der Koronaren Herzerkrankung und der linksventrikulären Pumpfunktionsstörung in verschiedenen Altersgruppen verursacht wird und eine Altersabhängigkeit des Koronarscore mit entsprechender Rückwirkung auf die Pumpfunktion besteht. Geht man in verschiedenen Altersgruppen von vergleichbaren Werten für den Koronarscore und die linksventrikuläre Auswurffraktion aus, so sind die kumulativen 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten mit 92,3 %, 69,4 %, 69,4 % für das jüngere und 90,2 %, 69,4 %, 64,0 % für das ältere Kollektiv nahezu identisch.

Die Statistik bestätigt die Pumpfunktion des linken Ventrikels, gemessen an der Auswurf fraktion als eine, wenn nicht die entscheidende Determinante der kumulativen 5-Jahres-Überlebensrate. Die 5-Jahres-Überlebensrate nimmt von 79,7 % bei Koronarkranken mit normaler linksventrikulärer Pumpfunktion auf 55,6 % bei Patienten mit Einschränkung der Auswurf fraktion auf Werte zwischen 30 und 59 % ab und beträgt bei Kranken mit kritischer Einschränkung der linksventrikulären Auswurf fraktion unter 30 % nur noch 20,6 %.

Auch diese Befunde differieren nicht wesentlich mit denen von BRUSCHKE (15), BURGGRAF (18), HAMMERMEISTER (28,29,30) und LICHTLEN (39). So berechnete BRUSCHKE für 253 Patienten mit Koronargefäßerkrankungen, aber funktionell normalem linken Ventrikel, eine nur geringfügig schlechtere Langzeitprognose mit 75 %, während Patienten mit einem erheblich dilatierten und in seiner Kontraktion stark eingeschränkten linken Ventrikel eine 5-Jahres-Überlebensquote von nur 31 % erreichten. Ähnlich sind auch die Resultate von BURGGRAF (18), in dessen Studie bei 266 Patienten nach 5 Jahren noch 93 % der Kranken mit normaler linksventrikulärer Pumpfunktion, aber nur 58 % mit reduzierter Kontraktilität lebten.

Nahezu identische Ergebnisse wurden von PARKER (47) mitgeteilt, der bei 252 Patienten für die Koronare Herzerkrankung ohne Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion eine 5-Jahres-Überlebenschance von 91 %, bei wesentlich eingeschränkter linksventrikulären Pumpfunktion jedoch nur 62 % angibt.

Auch in den 3-Jahres-Überlebensquoten der retrospektiven Analyse von GROSS (28) zeigt die linksventrikuläre Auswurffraktion einen entscheidenden Einfluß. So wird die kumulative 3-Jahres-Überlebensrate ohne Beeinträchtigung der linksventrikulären Pumpfunktion mit 89,7 %, bei Einschränkung der Auswurffraktion auf 35 % und weniger mit 59 % angegeben.

Neben der diffusen Myokardfibrose nach Rezidiv-Infarkten beeinträchtigt das Aneurysma die Pumpfunktion des linken Ventrikels am stärksten. Das vitale Restmyokard wird bereits in Ruhe überlastet. Im Gesamtkollektiv hat die Gruppe der Koronarkranken mit linksventrikulärem Aneurysma und einer Auswurffraktion von weniger als 30 % eine ungünstige Prognose, wobei die kumulative 3-Jahres-Überlebensrate auf 45,6 % abfällt und nur einer der 30 Patienten die 5-Jahres-Grenze überlebt.

Das Aneurysma als signum malum bestätigt sich auch in der retrospektiven Studie von BRUSCHKE (15), der bei

Analyse einer Untergruppe von 25 Kranken mit Ventrikelaneurysma und stark eingeschränkter Kontraktilität die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit 36 % angibt. Allerdings kommen GROSS et al. (28) für 73 Patienten mit Aneurysma zu einer günstigeren 3-Jahres-Überlebensquote von 73,3 %, die im Vergleich mit der 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 80,1 % bei 158 Kranken ohne Aneurysma statistisch nicht signifikant verschieden war. Die Definition Ventrikelaneurysma war aber weit gefaßt und schloß Patienten mit dyskinetischen Bezirken ohne wesentliche Beeinträchtigung der globalen Pumpfunktion ein.

Nachdem in der parallel erstellten Arbeit durch FUCHS (27) am gleichen Patientengut die Schwere und Ausdehnung der Koronaren Herzerkrankung durch einen nach DE BAKEY (23) modifizierten Score differenziert worden war, konnte die Einwirkung beider, des "Myokardfaktors" und des "Koronarscore", auf die Langzeitprognose durch Aktuarial-Kurven aufgezeigt werden. Die Statistik weist beide Faktoren als die entscheidenden Determinanten der Langzeitprognose bei konservativ behandelter Koronarer Herzerkrankung aus. Teilt man die Score-Werte in 3 Klassen und verrechnet man diese additiv mit 3 aus den Auswurf-fractionen des linken Ventrikels gebildeten Funktionsgruppen, so ergibt sich ein "koronarer Prognoseindex",

der von 2 bis 6 reicht und kumulative 5-Jahres-Überlebensraten von 89,2 bis 11,4 % anzeigt. In diesem koronaren Prognoseindex wird die prognostische Bedeutung der Kontrastmitteldarstellung der Kranzgefäße und des linken Ventrikels besonders evident. Die Skala von 1 bis 6 ist ein für die Langzeitbeurteilung der konservativ behandelten Koronaren Herzerkrankung hinreichend genauer Raster, der andererseits bestätigt, daß die funktionelle Gruppierung entsprechend der Schwere, Ausdehnung und Lokalisation der Koronargefäßerkrankung (Koronarscore) und ihrer Rückwirkung auf die linksventrikuläre Pumpfunktion (Auswurf fraktion) einen für praktische Aussagen sinnvollen Kompromiss darstellt.

Im Laufe der statistischen Auswertung hat sich ein auf Grund der Arbeitshypothese nicht erwarteter Befund ergeben, der nicht unerwähnt bleiben soll. So konnte nachgewiesen werden, daß die kumulierten Absterberaten auf den Zeitpunkt der Koronarangiographie bezogen einer Exponentialfunktion folgen. Über ein Viertel aller Todesfälle liegt bereits im ersten Jahr nach Angiographie. Dieses Ergebnis zeigt einmal mehr erschreckend auf, welches Risiko diagnostische und therapeutische Wartezeiten für Koronarkranke bedeuten.

5. Zusammenfassung

Bei 984 Patienten mit angiographisch gesicherter und differenzierter Koronarer Herzerkrankung wurde durch eine retrospektive Analyse vom 1. Januar 1969 bis 31. Dezember 1977 die Langzeitprognose unter medikamentöser Therapie untersucht.

Für das Gesamtkollektiv errechnet sich kumulativ eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 68,5 %.

Der statistisch gesicherte Einfluß des Alters auf die Langzeitprognose ist primär nicht dem Lebensalter anzulasten, sondern eine Funktion der altersabhängigen Zunahme des Koronarscore und Abnahme der linksventrikulären Pumpfunktion.

Als wesentliche Determinante der Langzeitprognose erwies sich die Pumpfunktion des linken Ventrikels repräsentiert durch die Auswurffrac tion. Deutlich wird die Abhängigkeit der Lebenserwartung von dem "Myokardfaktor", wenn in normale, mäßig eingeschränkte und kritisch reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion differenziert wird. Die kumulativen 5-Jahres-Überlebensraten betragen bei Auswurffrac tionen von 60 % und darüber 79,7 %, im Bereich von 30 bis 59 % 55,6 % und unter 30 % 20,6 %.

Wird zusätzlich zu der Auswurffraktion der Koronarscore berücksichtigt, so ergibt die additive Verrechnung beider Größen einen "koronaren Prognoseindex", der mit 10- bis 15 %-igem Raster die 5-Jahres-Lebenserwartung für die Praxis hinreichend genau voraussagen läßt. So ergeben sich kumulative 5-Jahres-Überlebensraten bei einem Koronarscore bis 20 und normaler linksventrikulärer Pumpfunktion mit Werten für die Auswurffraktion von 60 % und darüber 89,2 %, während bei einem Koronarscore von über 40 mit kritischer Einschränkung der linksventrikulären Auswurffraktion unter 30 % die Wahrscheinlichkeit, 5 Jahre zu überleben, nur 11,4 % beträgt.

Nachdem die retrospektive Studie als entscheidende Determinanten der Langzeitprognose der konservativ behandelten Koronaren Herzerkrankung die Schwere, Ausdehnung und Lokalisation der Koronarerkrankung und deren funktionell-morphologische Rückwirkungen auf den linken Ventrikel ergeben haben, kommt der Koronarangiographie und Ventrikulographie nicht nur in der Diagnosestellung und therapeutischen Entscheidung, sondern auch für die Prognose eine Schlüsselfunktion zu.

6. Literatur

1. AUSTEN, W. G., EDWARDS, J. E., FRYE, R. L., GENSINI, G. G., GOTT, V.L., GRIFFITH, I. S. C., MCGOON, D. C., MURPHY, M. L., ROE, B. B.;
AMERICAN HEART ASSOCIATION COMMITTEE
A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease
Circulation 51, 759 (1975)
2. ALDERMAN, E. L., BROWN, C. R., SANDERS, G. R., STINSON, E. B.
Survival following bypass graft surgery
Cleveland Clinic Quarterly 45, 157 (1978)
3. ARONOW, W. S., STEMMER, E. A.
Bypass graft surgery versus medical therapy of angina pectoris
Am. J. Cardiol. 33, 415 (1974)
4. BACHMANN, K.
Koronare Herzkrankheit - Diagnostik und Therapie
Fortschr. Med. 87, 959 (1969)
5. BACHMANN, K., ZÖLCH, K. A., DITTRICH, H.
Koronarangiographie beim infarktgefährdeten Herzen
Fortschr. Med. 88, 89 (1970)
6. BACHMANN, K.
Total cineangiography
In: Lichtlen P. R.: Coronary angiography and angina pectoris
G. Thieme Publishers, Stuttgart, 37 (1976)
7. BACHMANN, K., HEGEMANN, G., NIEDERER, W., V.D. EMDE, J.
Kontraktilitätsverhalten nach Aneurysmektomie
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 42, 106 (1976)

8. BACHMANN, K.
Emergency coronary angiography
Die ersten 24 Stunden des Herzinfarkts
Witzstock-Verlag, Baden-Baden, 159 (1977)
9. BERKSON, J., GAGE, R. P.
Calculation of survival rates for cancer
Procc. Mayo. Cli. 25, 270 (1950)
10. BEN-ZVI, J., HILDNER, F. J., JAVIER, R. P., FESTER, A., SAMET, P.
Progression of coronary artery disease - Cinearteriographic and
clinical observations in medically and surgically treated patients
Am. J. Cardiol. 34, 295 (1974)
11. BLOCK, W. J., CRUMPACKER, E. L., DRY, T. J. et al.
Prognosis of angina pectoris. Observations in 6882 cases.
JAMA. 150, 259 (1952)
12. BOURASSA, M. G.
The bad left ventricle
Cleveland Clinic Quarterly 45, 179 (1978)
13. BRUSCHKE, A. V. G., PROUDFIT, W. L., SONES, F. M. JR.
Clinical course of patients with normal and slightly or moderately
abnormal coronary arteriograms - A follow-up study on 500 patients.
Circulation 47, 936 (1973)
14. BRUSCHKE, A. V. G., PROUDFIT, W. L., SONES, F. M. JR.
Progress study of 590 consecutive nonsurgical cases of coronary
disease followed 5 - 9 years.
I. Arteriographic correlations
Circulation 47, 1147 (1973)
15. BRUSCHKE, A. V. G., PROUDFIT, W. L., SONES, F. M. JR.
Progress study of 590 consecutive nonsurgical cases of coronary
disease followed 5 - 9 years.
II. Ventriculographic and other correlations
Circulation 47, 1154 (1973)

16. BRUSCHKE, A. V. G.

Ten-year follow-up of 601 nonsurgical cases of angiographically documented coronary disease - angiographic correlations
Cleveland Clinic Quarterly 45, 143 (1978)

17. BÜHLER, F. R., BOLLI, P.

The cardioprotective potential of antihypertensive therapy based on beta blockade
In: Gross F.: Modulation of sympathetic tone in the treatment of cardiovascular diseases
Hans Huber Publishers, Bern, 259 (1978)

18. BURGGRAF, G. W., PARKER, J. O.

Prognosis in coronary artery disease. Angiographic, hemodynamic and clinical factors
Circulation 51, 146 (1975)

19. COHEN, L. S., ELLIOTT, W. C., KLEIN, M. D., GORLIN, R.

Coronary heart disease - clinical, cinearteriographic and metabolic correlations
Am. J. Cardiol. 17, 153 (1966)

20. COHN, P. F., GORLIN, R., COHN, L. H., COLLINS, J. J. JR.

Left ventricular ejection fraction as a prognostic guide in surgical treatment of coronary and valvular heart disease
Am. J. Cardiol. 34, 136 (1974)

21. COOLEY, D. A.

Ventricular aneurysms and akinesis
Cleveland Clinic Quarterly 45, 130 (1978)

22. CUTHER, S. F., EDERER, F.

Maximum utilization of the life table method in survival
Annals of Life Insurance Medicine 2, 9 (1964)

23. DE BAKEY, M. E., DIETRICH, E. B., LIDDICOAT, J. E., GARRET, H. E.
Exhibition
Baylor University College of Medicine, Texas Medical Center
(Houston 1968)
24. DODGE, H. T., SANDLER, W. A., BAXLEY, R. R., HAWLEY, R. R.
Usefulness and limitation of radiographic methods for determining
left ventricular volume
Am. J. Cardiol. 18, 10 (1966)
25. DUHME, C.
Statistik Programm PO6O, Absterbeordnungen nach der Sterbetafel.
Programmbibliothek des Instituts für Medizinische Statistik und
Dokumentation der Universität Erlangen-Nürnberg. Stand: Mai 1978
26. FRIESINGER, G. C., PAGE, E. E., ROSS, R. S.
Prognostic significance of coronary arteriography
Trans. Assoc. Am. Physicians 83, 78 (1970)
27. FUCHS, H.
Langzeitprognose der Koronaren Herzkrankheit unter konservativer
Behandlung in Abhängigkeit von dem Schweregrad und der Ausdeh-
nung der Koronarsklerose.
Inauguraldissertation, Medizinische Poliklinik, Universität Erlangen-
Nürnberg, 1981
28. GROSS, H., VAID, A. K., COHEN, M. V.
Prognosis in patients rejected for coronary revascularisation surgery
Am. J. Cardiol. 64, 9 (1978)
29. HAMMERMEISTER, K. E., DE ROUEN, T. A., DODGE, H. A.
Variables predictive of survival in patients with coronary disease
Circulation 59, 421 (1979)

30. HAMMERMEISTER, K. E., DE ROUEN, T. A., ENGLISH, M. T., DODGE, H. T.
Effect of surgical versus medical therapy on return to work in
patients with coronary artery disease
Am. J. Cardiol. 44, 105 (1979)
31. HAMMERMEISTER, K. E., DE ROUEN, T. A., DODGE, H. T.
Evidence from a nonrandomized study that coronary surgery prolongs
survival in patients with two-vessel coronary disease
Circulation 59, 430 (1979)
32. HARRIS, P. J., HARRELL, F. E., LEE, K. L., BEHAR, V. S., ROSATI, R. A.
Survival in medically treated coronary artery disease
Circulation 60, 1259 (1979)
33. HARRIS, P. J., LEE, K. L., HARRELL, F. E., BEHAR, V. S., ROSATI, R. A.
Outcome in medically treated coronary artery disease -
Ischemic events: Nonfatal infarction and death
Circulation 62, 718 (1980)
34. HULTGREN, H. N., PFEIFER, J. F., AUGELL, W. W., LIPTON, M. J.,
BILISOLY, J.
Unstable angina: Comparison of medical and surgical management
Am. J. Cardiol. 39, 734 (1977)
35. HUMPHRIES, J. O., KULLER, L., ROSS, R. S., FRIESINGER, G. C.,
PAGE, E. E.
Heart disease in relation to arteriographic findings.
A twelve year study of 224 patients.
Circulation 49, 489 (1974)
36. JUDKINS, M. P.
Selective coronary arteriography: a percutaneous technic
Radiology 89, 815 (1967)
37. KANNEL, W. B., FEINLEIB, M.
Natural history of angina pectoris in the Framingham study.
Prognosis and survival.
Am. J. Cardiol. 29, 154 (1972)

38. LICHTLEN, P. R., MOCSETTI, T.
Prognostic aspects of coronary angiography
Circulation 45 (Abstr.), II-7 (1972)
39. LICHTLEN, P. R.
Natural history of coronary artery disease based on coronary
angiography - a critical review
Cleveland Clinic Quarterly 45, 154 (1978)
40. LICHTLEN, P. R.
Koronarangiographie und Prognose der Koronaren Herzkrankheit
In: Koronarangiographie 376 (1979), Peri med-Verlag, Erlangen
41. MC NEER, J. F., STARMER, C. F., BARTEL, A. G., BEHAR, V. S.,
KONG, Y., PETER, R. H., ROSATI, R. A.
The nature of treatment selection in coronary artery disease
Circulation 49, 606 (1974)
42. MOMBERG, C. H., WEBSTER, J. S., SONES, F. M. JR.
Natural history of severe proximal coronary disease as defined
by cineangiography (200 patients, 7 year follow-up)
Am. J. Cardiol. 29 (Abstr.), 282 (1972)
43. MULCAHY, R., HICKEY, N., GRAHAM, I., MC KENZIE, G.
Factors influencing long-term prognosis in male patients surviving
a first coronary attack
Br. Heart J. 37, 158 (1975)
44. MULCAHY, R., HICKEY, N., GRAHAM, I. M., MAC AIRT, J.
Factors affecting the 5 year survival rate of men following acute
coronary heart disease
Am. Heart J. 93, 556 (1977)
45. NELSON, G. R., COHN, P. F., GORLIN, R.
Prognosis in medically-treated coronary artery disease -
Influence of ejection fraction compared to other parameters
Circulation 52, 408 (1975)

46. OBERMAN, A., JONES, W. B., RILEY, C. P., REEVES, T. J.,
SHEFFIELD, L. T., TURNER, M. D.
Natural history of coronary artery disease
Bull. NY. Acad. Med. 48, 1109 (1972)
47. PARKER, J. O.
Prognosis in coronary artery disease. Arteriographic, ventriculo-
graphic and hemodynamic factors
Cleveland Clinic Quarterly 45, 146 (1978)
48. PLATIA, E. V., GRUNWALD, L., MELLITS, E. D., HUMPHRIES, J. O.,
GRIFFITH, L. S. C.
Clinical an arteriographic variables predictive of survival in coronary
artery disease
Am. J. Cardiol. 46, 543 (1980)
49. PROUDFIT, W. L., BRUSCHKE, A. V. G., SONES, F. M. JR.
Natural history of obstructive coronary artery disease:
Ten-year study of 601 nonsurgical cases
Progr. Card. Dis. 21, 53 (1978)
50. RICHARDS, D. W., BLAND, E. F., WHITE, P. D.
A completed twenty-five-year follow-up study of 456 patients
with angina pectoris
J. Chron. Dis. 4, 423 (1956)
51. REEVES, T. J., OBERMAN, A., JONES, W. B., SHEFFIELD, L. T.
Natural history of angina pectoris
Am. J. Cardiol. 33, 423 (1974)
52. SELDEN, R., NEILL, W. A., RITZMANN, L. W., OKIES, J. E., ANDERSON, R. P.
Medical versus surgical therapy for acute coronary insufficiency
N. Engl. J. Med. 239, 1329 (1975)

53. SIGLER, C. H.

Prognosis of angina pectoris and coronary occlusions. Follow-up
of 1700 cases
JAMA. 146, 998 (1951)

54. SLAGLE, R. C., BARTEL, A. G., BEHAR, V. S., PETER, R. H.,
ROSATI, R. A., KONG, Y.

Natural history of angiographically documented coronary artery
disease
Circulation 45, 46 (Suppl.), II-60 (1972)

55. SONES, F. M. JR., SHIRLEY, E. K.

Cine coronary arteriography
Mod. Conc. Cardiovasc. Dis. 31, 735 (1962)

56. STATISTISCHES BUNDESAMT

Statistisches Jahrbuch 1980
Kohlhammer Verlag, Stuttgart

57. STEINBRUNN, W., LICHTLEN, P. R.

Complete 5-year cumulative survival rates in 244 unselected,
unoperated coronary patients undergoing angiography
Circulation 55, 56, III-174 (1977)

58. VLIETSTRA, R. E., ASSAD-MORELL, J. L., ELVEBACK, L. R.,

CONOLLY, D., FRYE, R. L., DANIELSON, G. K., WALLACE, R. B.
Survival prognosis in coronary artery disease with and without
grafting
Circulation 52 (Suppl.), II-142 (1975)

59. WEBSTER, J. S., MOMBERG, C., RINCON, G.

Natural history of severe proximal artery disease as documented
by coronary cineangiography
Am. J. Cardiol. 33, 195 (1974)

60. YATTEAU, R. F., PETER, R. H., BEHAR, V. S., BARTEL, A. G.,
ROSATI, R. A., KONG, Y.

Ischemic cardiomyopathy: The myopathy of coronary artery disease
Am. J. Cardiol. 34, 520 (1974)

61. ZUKEL, W. J., COHEN, B. M., MATTINGLY, T. W., HRUEC, Z.

Survival following first diagnosis of coronary heart disease
Am. Heart J. 78, 159 (1969)

Lebenslauf

Am 5. Februar 1952 wurde ich, Hartwig Simon Albrecht Holzberger, als einziger Sohn des Geschäftsführers eines BayWa-Betriebes, Balthasar Holzberger und seiner Ehefrau Marianne, in Rothenburg o/T geboren. Im Alter von 6 Jahren begann ich im September 1958 mit dem Besuch der Volksschule in Windsbach, die ich im Anschluß an die 4. Klasse verließ, um auf das humanistische Joh.-Seb.-Bach Gymnasium in Windsbach zu wechseln.

Meine 13-jährige Schulzeit beendigte ich am 19. Juni 71 mit Erlangen des Abiturs.

Nach Ableistung des Grundwehrdienstes in Füssen immatrikulierte ich mich zum WS 72/73 an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg im Fach Diplom-Physik. Als ich nach einem 4-semesterigen Studium die Vordiplom-Prüfung erfolgreich abgelegt hatte, begann ich zum WS 74/75 an der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar mit dem Studium der Medizin, das ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg im WS 75/76 fortsetzte.

Im August 1976 legte ich die Ärztliche Vorprüfung, im August 1977 den ersten Teil und im August 1979 den zweiten Teil der Ärztlichen Prüfung ab.

Das Studium beendete ich am 18. November mit dem Staatsexamen.

Die Approbation als Arzt wurde mir am 24. November 1980 durch das Bayerische Innenministerium erteilt.

Seit 1. Januar 1981 bin ich als Assistenzarzt an der Frauenklinik der Städtischen Kliniken Nürnberg tätig.

Das Dissertationsthema wurde mir am 1. Oktober 1977 von Herrn Prof. Dr. K. Bachmann, Direktor der Medizinischen Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg, überlassen.

